

**Bibliographic Fields****Document Identity**

(19)【発行国】	(19) [Publication Office]
日本国特許庁(JP)	Japan Patent Office (JP)
(12)【公報種別】	(12) [Kind of Document]
公開特許公報(A)	Unexamined Patent Publication (A)
(11)【公開番号】	(11) [Publication Number of Unexamined Application]
特開2003-321472(P2003-321472 A)	Japan Unexamined Patent Publication 2003- 321472 (P2003-321472A)
(43)【公開日】	(43) [Publication Date of Unexamined Application]
平成15年11月11日(2003. 11. 11)	Heisei 15*November 11* (2003.11.11)

**Public Availability**

(43)【公開日】	(43) [Publication Date of Unexamined Application]
平成15年11月11日(2003. 11. 11)	Heisei 15*November 11* (2003.11.11)

**Technical**

(54)【発明の名称】	(54) [Title of Invention]
GRK阻害剤	<b>GRKINHIBITOR</b>
(51)【国際特許分類第7版】	(51) [International Patent Classification, 7th Edition]
C07D471/04 118	C07D471/04118
A61K 31/519	A61K31 /519
31/5377	31 /5377
A61P 9/04	A61P9/04
43/00 111	43/00111
123	123
C07D487/04 149	C07D487/04149
【FI】	[FI]
C07D471/04 118 Z	C07D471/04118Z
A61K 31/519	A61K31 /519
31/5377	31 /5377
A61P 9/04	A61P9/04
43/00 111	43/00111
123	123
C07D487/04 149	C07D487/04149
【請求項の数】	[Number of Claims]
43	43

【出願形態】	[Form of Application]
OL	OL
【全頁数】	[Number of Pages in Document]
223	223
【テーマコード(参考)】	[Theme Code (For Reference)]
4C0504C0654C086	4C0504C0654C086
【F ターム(参考)】	[F Term (For Reference)]
4 4C050AA01BB08CC10EE03FF	
C 01GG03GG04HH044C065AA04BB10CC01DD03EE02HH01JJ03KK01LL07PP10PP15PP164C086AA01AA02AA03CB09CB	
05	
0	
A	
A	
01	
B	
B	
08	
C	
C	
10	
E	
E0	
3	
FF	
01	
G	
G	
03	
G	
G	
04	
H	
H	
04	
4	
C	
06	
5	
A	
A	
04	
B	
B	

10

C  
C  
01

D

D

03

E

E0

2

H

H

01

J

J0

3

K

K

01

L

L0

7

PP

10

P

P1

5

PP

16

4

C

08

6

A

A

01

A

A

02

A

A

03

C

B

09

C

B

M  
A  
04

M  
A  
17

M  
A  
35

M  
A  
37

M  
A  
52

M  
A  
55

M  
A  
66

N  
A  
14

N  
A  
15  
Z  
A  
36  
Z  
C  
20

**Filing**

【審査請求】

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

(21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願2003-48721 (P2003-48721)

Japan Patent Application 2003- 48721 (P2003- 48721)

(22)【出願日】

平成15年2月26日(2003. 2. 26)

(22) [Application Date]

Heisei 15\*February 26\* (2003.2.26)

**Foreign Priority**

(31)【優先権主張番号】

特願2002-50212(P2002-50212)

(31) [Priority Application Number]

Japan Patent Application 2002- 50212 (P2002- 50212)

(32)【優先日】

平成14年2月26日(2002. 2. 26)

(32) [Priority Date]

Heisei 14\*February 26\* (2002.2.26)

(33)【優先権主張国】

日本(JP)

(33) [Priority Country]

Japan (JP)

**Parties****Applicants**

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

000002934

000002934

【氏名又は名称】

[Name]

武田薬品工業株式会社

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD. (DB  
69-053-8228)

【住所又は居所】

[Address]

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho 4-Chome  
1-1**Inventors**

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

福本 正司

Fukumoto Masashi

【住所又は居所】

[Address]

兵庫県神戸市西区竹の台5丁目12-2

Hyogo Prefecture Kobe City Nishi-ku Takenodai 5-Chome  
12- 2

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

池田 正太

Ikeda \*\*

【住所又は居所】

[Address]

大阪府池田市旭丘2丁目12-37

Osaka Prefecture Ikeda City Asahigaoka 2-Chome 12- 37

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

大川 友洋

Okawa \*\*

【住所又は居所】

[Address]

兵庫県宝塚市長尾町72-1-104

Hyogo Prefecture Takarazuka City Nagaocho 72- 1- 104

〔72〕【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

小林 俊威

Kobayashi \*\*

【住所又は居所】

[Address]

東京都豊島区高田2丁目18-31-202

Tokyo Toshima-ku Takada 2-Chome 18- 31 - 202

**Agents**

〔74〕【代理人】

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

【識別番号】

[Identification Number]

100114041

100114041

【弁理士】

[Patent Attorney]

【氏名又は名称】

[Name]

高橋 秀一（外1名）

Takahashi Hidekazu (1 other )

**Abstract**

〔57〕【要約】

(57) [Abstract ]

【課題】

[Problems to be Solved by the Invention ]

心不全などの予防・治療剤として有用な新規 G  
RK 阻害剤を提供する。useful novel GRKinhibitor is offered as heart failure or other  
prevention and treatment agent .

【解決手段】

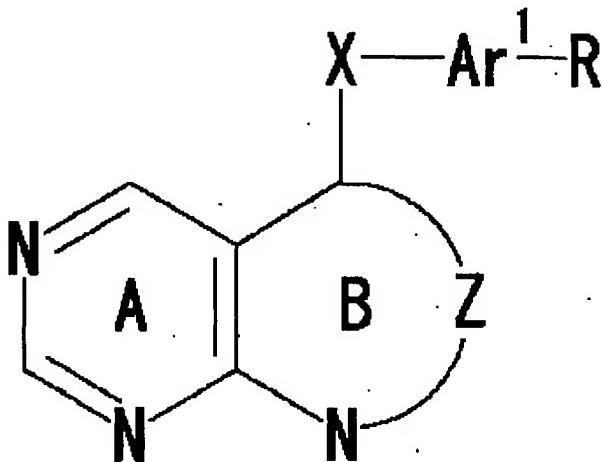
[Means to Solve the Problems ]

式(I)

Formula (I )

【化 1】

[Chemical Formula 1 ]



〔式中、環 A は置換されていてもよいピリミジン環を示し、Z は置換されていてもよい 2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基を示し、環 B はさらに置換されていてもよく、X は置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレンなどを示し、Ar¹ は R 以外

compound or its salt , which is displayed with {In Formula,  
ring A shows optionally substitutable pyrimidine ring , Z  
shows C<sub>1- 3</sub>hydrocarbon group of optionally  
substitutable 2 or quaternary straight chain , as for ring B  
furthermore as for optionally substitutable , X shows

に置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはR以外に置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、Rは水素原子または-Y-Ar<sup>2</sup>(Yは結合手または直鎖部分を構成する原子の数が1~6のスペーサーを示し、Ar<sup>2</sup>は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す)を示す。]で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有するGRK阻害剤。

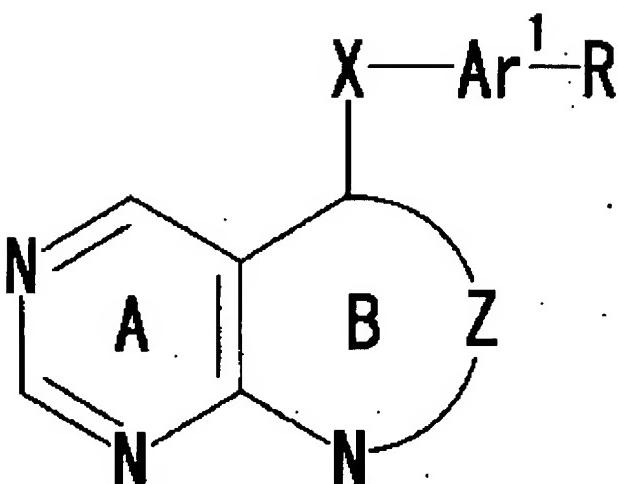
### Claims

#### 【特許請求の範囲】

#### 【請求項1】

式(I)

#### 【化1】



[式中、環Aは置換されていてもよいピリミジン環を示し、Zは置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>の直鎖状のC<sub>1,3</sub>炭化水素基を示し、環Bはさらに置換されていてもよく、Xは置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレン、置換されていてもよいC<sub>2-4</sub>アルケニレン、-NR<sup>1</sup>-、-CO-、-S(O)m-、-O-、-NR<sup>1</sup>-CO-、-CO-NR<sup>1</sup>-、-NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-または-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-(mは0ないし2の整数を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)を示し、Ar<sup>1</sup>はR以外に置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはR以外に置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、Rは水素原子または-Y-Ar<sup>2</sup>(Yは結合手または直鎖部分を構成する原子の数が1~6のスペーサーを示し、Ar<sup>2</sup>は置換されていてもよい芳香族炭化

optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene etc, Ar<sup>1</sup> other than R shows optionally substitutable heteroaromatic group other than optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or R, R hydrogen atom or -Y-Ar<sup>2</sup> shows (As for Y quantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1-6, Ar<sup>2</sup> shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or the optionally substitutable heteroaromatic group .) } or GRKinhibitor . which contains prodrug

[Claim(s)]

[Claim 1]

Formula (I)

[Chemical Formula 1]

compound or its salt , which is displayed with {In Formula, ring A shows optionally substitutable pyrimidine ring , Z shows C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain , as for ring B furthermore as for optionally substitutable , X optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene , optionally substitutable C<sub>2-4</sub>alkenylene , -NR<sup>1</sup>- , -CO- , -S(O)m- , -O- , -NR<sup>1</sup>-CO- , -CO-NR<sup>1</sup>- , -NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>- , -NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>- or -SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>- shows (m shows integer of 0 or 2, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> show the respective hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group .), Ar<sup>1</sup> other than the R shows optionally

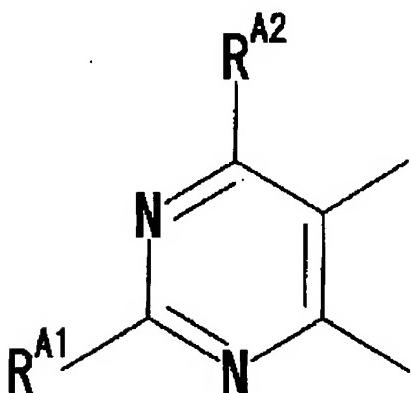
水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す)を示す。]で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有する GR K 阻害剤。

substitutable heteroaromatic group other than optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or R, R the hydrogen atom or -Y-Ar<sup>2</sup> shows (As for Y quantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1 - 6, Ar<sup>2</sup> shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or the optionally substitutable heteroaromatic group . ). } or GRKinhitor . which contains prodrug

**【請求項 2】**

環 A が式

**【化 2】**



[R<sup>A1</sup> および R<sup>A2</sup> がそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基を示す。]で表されるピリミジン環である請求項 1 記載の剤。

agent . which is stated in Claim 1 which is a pyrimidine ring which is displayed with {sulfinyl group , where R<sup>A1</sup> and R<sup>A2</sup> are substituted hydrogen atom , halogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , respectively sulfonyl group or optionally substitutable amino group which is substituted is shown. }

**【請求項 3】**

R<sup>A1</sup> が置換されていてもよいアルキル基である請求項 2 記載の剤。

[Claim 3 ]

agent . which is stated in Claim 2 where R<sup>A1</sup> is optionally substitutable alkyl group

**【請求項 4】**

R<sup>A1</sup> がメチルである請求項 2 記載の剤。

[Claim 4 ]

agent . which is stated in Claim 2 where R<sup>A1</sup> is methyl

**【請求項 5】**

R<sup>A2</sup> が水素原子である請求項 2 記載の剤。

[Claim 5 ]

agent . which is stated in Claim 2 where R<sup>A2</sup> is hydrogen atom

**【請求項 6】**

2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基が(N)-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-または(N)-CH=[(N)は環 B の窒素原子を示す]である請求項 1 記載の剤。

[Claim 6 ]

2 or C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of quaternary straight chain (N ) -CH<sub>2</sub>- , (N ) =CH- or (N ) -CH= agent . which is stated in Claim 1 which is a { (N ) shows nitrogen atom of ring B }



Y が結合手、置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン、置換されていてもよい C<sub>2-4</sub> アルケニレン、-O-、-S-、-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CO-NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>3</sup>-CO-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>-または-NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>-(R<sup>3</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)である請求項 1 記載の剤。

#### 【請求項 16】

Y が-O-または-S-である請求項 1 記載の剤。

#### 【請求項 17】

Ar<sup>2</sup> が置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基である請求項 1 記載の剤。

#### 【請求項 18】

Ar<sup>2</sup> が置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいチエニル基または置換されていてもよいチアゾリル基である請求項 1 記載の剤。

#### 【請求項 19】

心不全の予防・治療剤である請求項 1 記載の剤。

#### 【請求項 20】

請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における GRK 阻害方法。

#### 【請求項 21】

請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心不全の予防治療方法。

#### 【請求項 22】

GRK 阻害剤の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

#### 【請求項 23】

心不全の予防治療剤の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

Y bond , optionally substitutable C<sub>1- 4</sub>alkylene , optionally substitutable C<sub>2- 4</sub>alkenylene , -O-, -S-, -O-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-S-, -CO-NR<sup>3</sup>- , -NR<sup>3</sup>-CO-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- or -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>- agent . which is stated in Claim 1 which is a (R<sup>3</sup>) shows hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . )

[Claim 16 ]

Y -O- or -S- agent . which is stated in Claim 1 which is

[Claim 17 ]

Ar<sup>2</sup> optionally substitutable phenyl group or substituted phenyl group agent . which is stated in Claim 1 which is a heteroaromatic group of 5 or 6 members which are possible to be done

[Claim 18 ]

agent . which is stated in Claim 1 where Ar<sup>2</sup> is optionally substitutable phenyl group , optionally substitutable pyridyl group , optionally substitutable thienyl group or optionally substitutable thiazolyl group

[Claim 19 ]

agent . which is stated in Claim 1 which is a prevention and treatment agent of heart failure

[Claim 20 ]

compound or its salt , which is stated in Claim 1 or GRKinhibition method . in mammal whichdesignates that effective amount of prodrug is prescribed to mammal asfeature

[Claim 21 ]

compound or its salt , which is stated in Claim 1 or prevention and treatment method . of heart failure in mammal which designates that effective amount of prodrug is prescribed to mammal as feature

[Claim 22 ]

compound or its salt , which is stated in Claim 1 for producing GRKinhibitor or useof prodrug .

[Claim 23 ]

compound or its salt , which is stated in Claim 1 for producing prevention and treatment agent of the heart failure or use of prodrug .

【請求項 24】

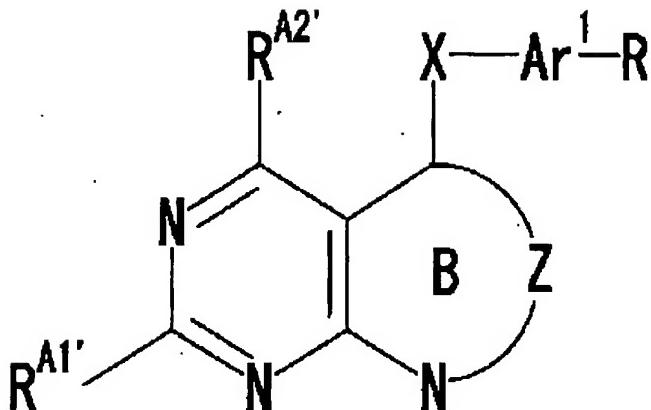
式(I')

【化 3】

[Claim 24 ]

Formula (I')

[Chemical Formula 3 ]

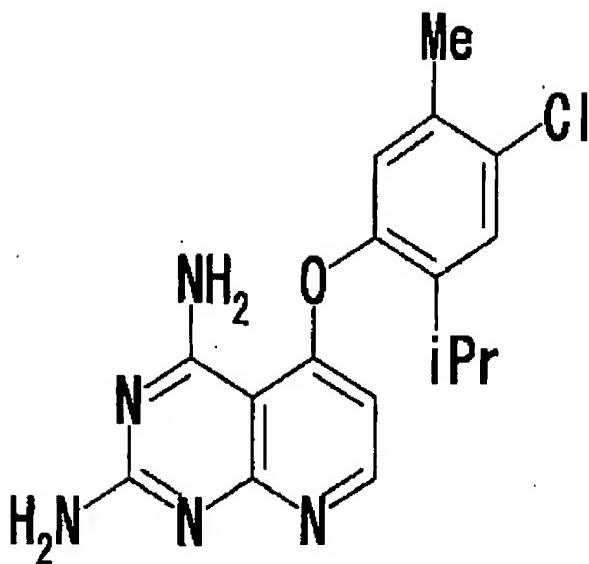


[式中、 $R^{A1'}$ は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^{A2'}$ は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基(但し、 $R^{A1'}$ が水素原子のとき、 $R^{A2'}$ はアミノ基でない)を示し、 $Z$ は置換されていてもよい2ないし4価の直鎖状のC<sub>1-3</sub>炭化水素基を示し、環Bはさらに置換されていてもよく、 $X$ は置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレン、置換されていてもよいC<sub>2-4</sub>アルケニレン、-NR<sup>1</sup>-、-CO-、-S(O)m-、-O-、-NR<sup>1</sup>CO-、-CO-NR<sup>1</sup>-、-NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-または-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>(mは0ないし2の整数を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシリル基を示す)を示し、Ar<sup>1</sup>はR以外に置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはR以外に置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、Rは水素原子または-Y-Ar<sup>2</sup>(Yは結合手または直鎖部分を構成する原子の数が1~6のスペーサーを示し、Ar<sup>2</sup>は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す)を示す。]で表される化合物(但し)

compound which is displayed with {In Formula,  
 $R^{A1'}$  hydrogen atom , halogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , sulfinyl group , which is substituted to show sulfonyl group or optionally substitutable amino group which is substituted,  
 $R^{A2'}$  hydrogen atom , halogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , which is substituted sulfinyl group , which is substituted to show sulfonyl group or optionally substitutable amino group (However, when  $R^{A1'}$  is hydrogen atom ,  $R^{A2'}$  is not amino group . ) which is substituted, Z to show the C<sub>1</sub>-3</sub>hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain , as for ring B furthermore as for optionally substitutable , X optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene , optionally substitutable C<sub>2-4</sub>alkenylene , -NR<sup>1</sup>-CO-, -S (O ) m-, -O-, -NR<sup>1</sup>-CO-, -CO-NR<sup>1</sup>-CO-, -NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>- , -NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>- or  
-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>- (m shows integer of 0 or 2, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> show the respective hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . ) showing, Ar<sup>1</sup> other than R shows optionally substitutable heteroaromatic group other than optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or R, R hydrogen atom or -Y-Ar<sup>2</sup> shows (As for Y quantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1 - 6, Ar<sup>2</sup> shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or the optionally substitutable

heteroaromatic group . ). } (However)

【化 4】

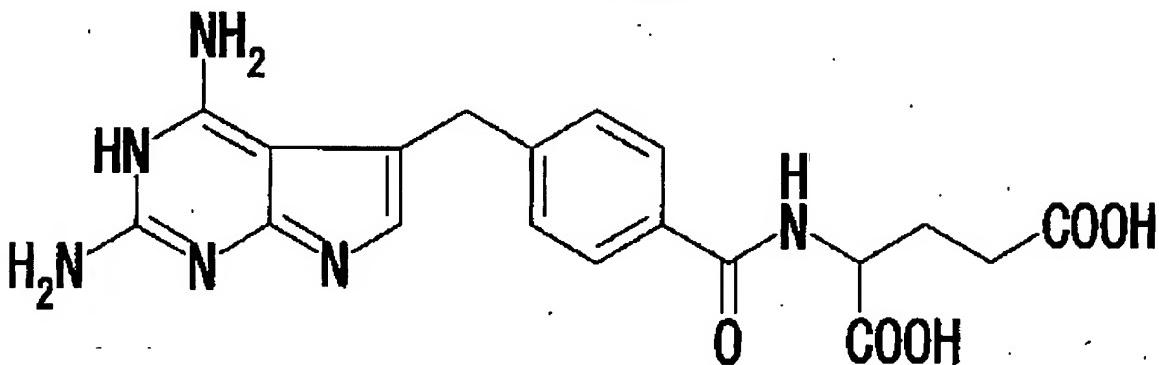


[式中、*iPr*はiso-プロピルを示し、*Me*はメチルを示す]、

{In Formula, *iPr* shows iso-propyl , *Me* shows methyl }

【化 5】

[Chemical Formula 5 ]

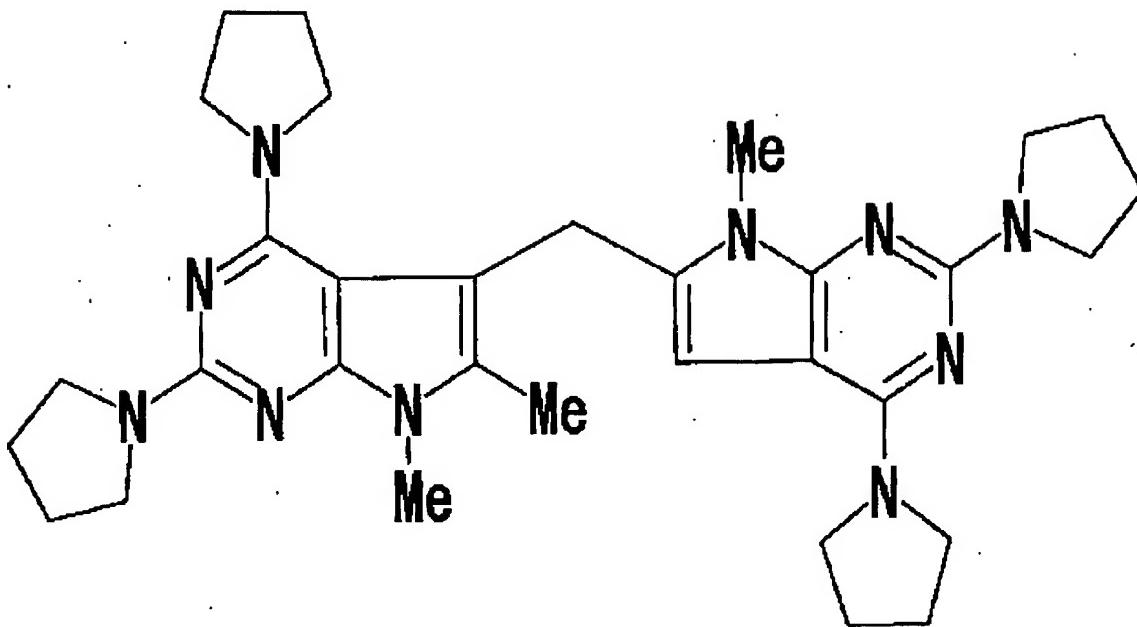


および

And

【化 6】

[Chemical Formula 6 ]



[式中、Me はメチルを示す]を除く)またはその塩。

**【請求項 25】**

請求項 24 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

**【請求項 26】**

請求項 24 記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有する医薬。

**【請求項 27】**

$R^{A1}'$ が置換されていてもよいアルキル基である請求項 24 記載の化合物。

**【請求項 28】** - - -

$R^{A1}'$ がメチルである請求項 24 記載の化合物。

**【請求項 29】**

$R^{A2}'$ が水素原子である請求項 24 記載の化合物。

**【請求項 30】**

2ないし4価の直鎖状の  $C_{1-3}$  炭化水素基が( $N$ )- $CH_2$ -、( $N$ )= $CH$ -または( $N$ )- $CH$ =[( $N$ )は環 B の窒素原子を示す]である請求項 24 記載の化合物。

**【請求項 31】**

2ないし4価の直鎖状の  $C_{1-3}$  炭化水素基が( $N$ )-

{In Formula, Me shows methyl } is excluded) or its salt .

**[Claim 25 ]**

prodrug . of compound or its salt which is stated in Claim24

**[Claim 26 ]**

compound or its salt , which is stated in Claim24 or pharmaceutical . which contains the prodrug

**[Claim 27 ]**

compound . which is stated in Claim24 where  $R^{A1}'$  is optionally substitutable alkyl group

**[Claim 28 ]**

compound . which is stated in Claim24 where  $R^{A1}'$  is methyl

**[Claim 29 ]**

compound . which is stated in Claim24 where  $R^{A2}'$  is hydrogen atom

**[Claim 30 ]**

2 or  $C_{1-3}$  hydrocarbon group of quaternary straight chain ( $N$ )- $CH_2$ -、( $N$ )= $CH$ - or ( $N$ )- $CH$ = compound . which is stated in Claim24 which is a { ( $N$ ) shows nitrogen atom of ring B }

**[Claim 31 ]**

2 or  $C_{1-3}$  hydrocarbon group of quaternary

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH=CH-(N)-CH<sub>2</sub>-CH=または(N)=CH-CH=[(N)は環Bの窒素原子を示す]である請求項24記載の化合物。

### 【請求項32】

2ないし4価の直鎖状のC<sub>1-3</sub>炭化水素基が(N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH=C-H-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-、(N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=、(N)=CH-CH=CH-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=または(N)-CH=CH-CH=[(N)は環Bの窒素原子を示す]である請求項24記載の化合物。

### 【請求項33】

環Bが窒素原子上に置換基を有する環である請求項24記載の化合物。

### 【請求項34】

環Bが、窒素原子に隣接する炭素原子がオキソ基で置換されていない環である請求項24記載の化合物。

### 【請求項35】

Xが置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレン、-NR<sup>1</sup>-、-O-または-CO-NR<sup>1</sup>-(R<sup>1</sup>は請求項24記載と同意義を示す)である請求項24記載の化合物。

### 【請求項36】

Ar<sup>1</sup>がR以外に置換されていてもよいフェニル基またはR以外に置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環基である請求項24記載の化合物。

### 【請求項37】

Ar<sup>1</sup>がR以外に置換されていてもよいフェニル基である請求項24記載の化合物。

### 【請求項38】

Rが-Y-Ar<sup>2</sup>(YおよびAr<sup>2</sup>は請求項24記載と同意義を示す)である請求項24記載の化合物。

### 【請求項39】

Yが結合手、置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレン、置換されていてもよいC<sub>2-4</sub>アルケニレン、-

straight chain (N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH=CH-(N)-CH<sub>2</sub>-CH= or (N)=CH-CH= compound . which is stated in Claim24 which is a { (N) shows nitrogen atom of ring B }

### [Claim 32]

2 or C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of quaternary straight chain (N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH=CH<sub>2</sub>-、(N)-CH=CH-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH= or (N)-CH=CH-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-、(N)=CH-CH=CH-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH= or (N)-CH=CH-CH<sub>2</sub>- compound . which is stated in Claim24 which is a { (N) shows nitrogen atom of ring B }

### [Claim 33]

compound . which is stated in Claim24 which is a ring where ring B has substituent on nitrogen atom

### [Claim 34]

ring B , adjacent carbon atom being oxo group in nitrogen atom , compound . which is stated in Claim24 which is a unsubstituted ring

### [Claim 35]

X optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene , -NR<sup>1</sup>-、-O- or -CO-NR<sup>1</sup>- compound . which is stated in Claim24 which is a (R<sup>1</sup> shows same meaning as Claim 24 statement . )

### [Claim 36]

compound . which is stated in Claim24 where Ar<sup>1</sup> other than the R is heteroaromatic group of optionally substitutable 5 or 6 members other than optionally substitutable phenyl group or R

### [Claim 37]

compound . which is stated in Claim24 where Ar<sup>1</sup> is optionally substitutable phenyl group other than R

### [Claim 38]

R-Y-Ar<sup>2</sup> compound . which is stated in Claim24 which is a (Y and Ar<sup>2</sup> show same meaning as Claim 24 statement . )

### [Claim 39]

Y bond , optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene , optionally substitutable C<sub>2-4</sub>alkenylene , -O-,

O-、-S-、-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CO-NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>3</sup>-CO-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>-または-NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>(R<sup>3</sup>は水素原子、置換されてもよい炭化水素基、置換されてもよい複素環基または置換されてもよいアシル基を示す)である請求項24記載の化合物。

#### 【請求項40】

Yが-O-または-S-である請求項24記載の化合物。

#### 【請求項41】

Ar<sup>2</sup>が置換されてもよいフェニル基または置換されてもよい5または6員の芳香族複素環基である請求項24記載の化合物。

#### 【請求項42】

Ar<sup>2</sup>が置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいピリジル基、置換されてもよいチエニル基または置換されてもよいチアゾリル基である請求項24記載の化合物。

#### 【請求項43】

2,8-ジメチル-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;2-メチル-N-[2-[(フェニルスルファニル)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;(-)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド;N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド;3-[[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]メチル]ペリジン-1-イル]メチル]安息香酸;2-メチル-N-[3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミドアゼピン-5-アミン;6-(3-クロロフェノキシ)-1-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミドアゼピン-5-イル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン;またはその塩もしくはそのプロドラッグ。]

-S-, -O-CH<sub>2</sub>>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>>2</sub>-S-, -CO-NR<sup>3</sup>>3</sub>- , -NR<sup>3</sup>>3</sub>-CO-, -SO<sub>2</sub>>2</sub>-NR<sup>3</sup>>3</sub>- or -NR<sup>3</sup>>3</sub>-SO<sub>2</sub>>2</sub>- compound . which is stated in Claim24 which is a (R<sup>3</sup>>3</sub> shows hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . )

#### [Claim 40 ]

Y -O- or -S- compound . which is stated in Claim24 which is

#### [Claim 41 ]

Ar<sup>2</sup> optionally substitutable phenyl group or substituted phenyl group compound . which is stated in Claim24 which is a heteroaromatic group of 5 or 6 members which are possible to be done

#### [Claim 42 ]

compound . which is stated in Claim24 where Ar<sup>2</sup> is optionally substitutable phenyl group , optionally substitutable pyridyl group , optionally substitutable thienyl group or optionally substitutable thiazolyl group

#### [Claim 43 ]

2 and 8 -dimethyl -N- [2 - (phenylthio ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ;2-methyl -N- [2 - [ (phenyl sulfanyl ) phenyl ] pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ;N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ; (-) -N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ;2- [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- (2 -morpholino ethyl ) acetamide ;N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) methyl ] -N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) methyl ] piperidine -1- yl ] methyl ] benzoic acid ;2- methyl -N- [3 - [ (5 -methyl -2- phenyl -1, 3-oxazole -4 -yl ) methoxy ] phenyl ] - 6, 7, 8and 9 - [tetorahidoropirimidooazepin ] - 5 -amine ;6- (3 -chlorophenoxy ) - 1 - (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimidooazepin ] - 5 -yl ) - 1 and 3 - dihydro benzimidazole -2- on ;or its salt or prodrug . ]

**Specification****【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、心不全などの予防・治療剤として有用な新規 GRK 阻害剤ならびに新規縮合ピリミジン誘導体などに関する。

**【0002】****【従来の技術】**

アドレナリン受容体、アセチルコリン受容体、オピオイド受容体などに代表される G 蛋白共役型受容体は、生理機能の維持に最も重要な受容体であり、これらの受容体の機能低下は、正常な細胞応答・臓器機能の異常を招く。

G protein-coupled receptor kinase (G 蛋白共役型受容体リソ酸化酵素、GRK)は、アゴニストによって活性化された G 蛋白共役型受容体をリソ酸化する酵素であり、GRK によってリソ酸化された受容体はアゴニストに対する反応性が減弱する (脱感作)。

この GRK が種々の疾患において病態悪化因子として働いていることを示唆する多くの成績が報告されている。

動物実験レベルでは、遺伝子改変手法を用いて GRK の働きを阻害することで、心不全や動脈硬化などの病態が予防・治療されるという成績が多数報告されている(レフコビッツ、ネイチャーバイオテクノロジー、14 卷、283-286 頁; コークラ、トレンズインカルディオバスキュラーメディシン、9 卷、77-81 頁; デービスら、アーテリオスクレローシスアンドトロンボーシスバスキュラーバイオロジー、18 卷、1275-1280 頁など)。

また、病態モデル動物やヒト高血圧患者および心不全患者において GRK2 の増加が報告されている (アングレーラ、サーキュレーション、87 卷、454-463 頁など)。

また最近、GRK2 阻害ペプチドを骨芽細胞に遺伝子導入することによって、遺伝子改変マウスの骨量が増加する事(スプーニーラ、ジャーナルオブクリニカルインベスティゲーション、109 卷、1361-1371 頁)や、糖尿病モデル動物において G RK 活性を抑制する事で血糖降下作用が得られる事を示唆する成績 (ベンサッソン、US2002/0028772 A1)が報告されている。

一方、縮合ピリミジン誘導体としては、例えば、E

**[Description of the Invention ]****[0001]****[Technological Field of Invention ]**

this invention regards useful novel GRK inhibitor and novel condensation pyrimidine derivative etc as heart failure or other prevention and treatment agent .

**[0002]****[Prior Art ]**

As for Gprotein conjugation type receptor which is represented in adrenalin receptor , acetyl choline receptor , opioid receptor etc,with most important receptor , as for depression of these receptor , the abnormality of normal cell response \*organ function is caused to maintenance of physiological function .

As for Gprotein -coupledreceptor kinase (Gprotein conjugation type receptor kinase , GRK ), with enzyme which Gprotein conjugation type receptor whichis activated with agonist phosphorylation is done, reactivity for agonist attenuates receptor which phosphorylation is done with GRK (desensitization ).

this GRK in various disorder suggest that it works as disease deterioration factor many records are reported.

**TRANSLATION STALLED**animal experiment level gene technique GRK inhibition heart failure arteriosclerosis or other disease prevention and treatment large number refukobitsu torenzuinkarudiobasukyuraamedishin aateriosukurerooshisuandotoronbooshisubasukyuraabaiorojii \* Nature biotechnology , Vol.14 , 283-286page ;coke and others, \*, Vol.9 , 77-81page ;Davies and others, \*, such as Vol.18 , 1275-1280page ;

In addition, increase of GRK2 is reported in disease model animal and the human hypertension patient and heart failure patient , (ane gray and others and such as circulation , Vol.87 , 454-463 page ).

In addition by fact that recently, GRK2 inhibiting peptide gene introduction is done in osteoblast , record ( [bensasson ] U.S. Patent 2002/0028772A1 ) which suggests that hypoglycemic action is acquiredby fact that GRKactivity is controled in bone mass of gene alteration mouse increasing ( [supuunii ] And others, [jaanaruobukurinikaruinbesutigeeeshon ], Vol.109 , 1361-1371page ) and, diabetes model animal is reported.

useful compound is disclosed in for example European Patent

P300688、EP549291、WO98/46605、WO00/234  
44 などに合成中間体、葉酸拮抗剤、アデノシン  
キナーゼ阻害剤などとして有用な化合物が開示  
されている。

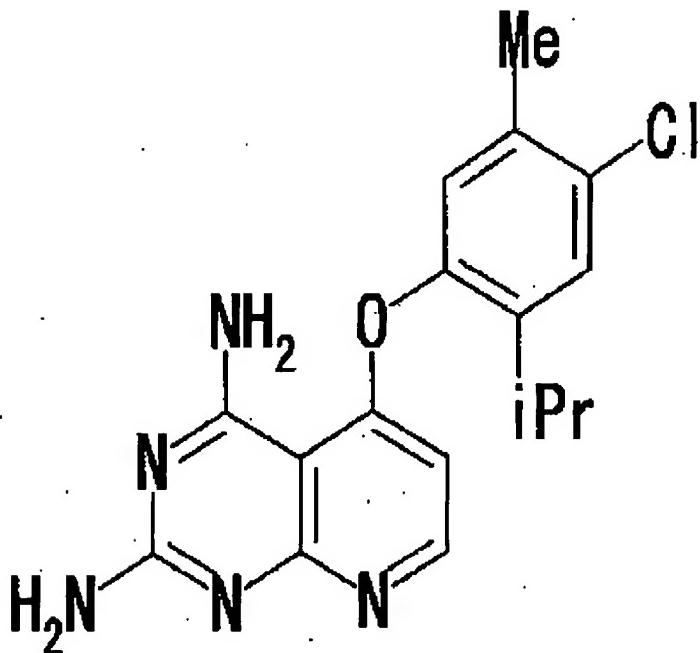
また、Ann. N.Y. Acad. Sci., 186, 119 (1971)  
には、ジヒドロ葉酸還元酵素の反応メカニズム  
解析に有用な

【化7】

300688, European Patent 549291, WO 98/46605, WO  
00/23444 etc as synthetic intermediate , folic acid antagonist ,  
adenosine kinase inhibitor etc on one hand,as condensation  
pyrimidine derivative .

In addition, in Ann.N.Y.Acad.Sci., 186, 119 (1971), in  
reaction mechanism analysis of dihydrofolate reductase useful

[Chemical Formula 7 ]

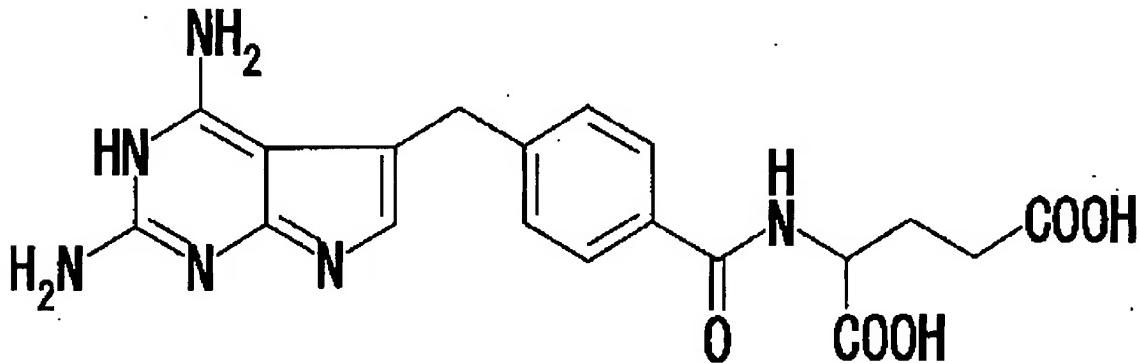


[式中、iPr は iso-プロピルを示し、Me はメチルを示す]が開示され、J. Comput-Aided Mol. Des., 15, 1, (2001)、Parasitol. Int., 47, 69 (1998)  
には、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤として有用な

{In Formula, iPr shows iso-propyl , Me shows methyl } to be disclosed, J.Comput-AidedMol.Des., 15, 1, (2001), in Parasitol.Int., 47, 69 (1998), as dihydrofolate reductase inhibitor useful

【化8】

[Chemical Formula 8 ]

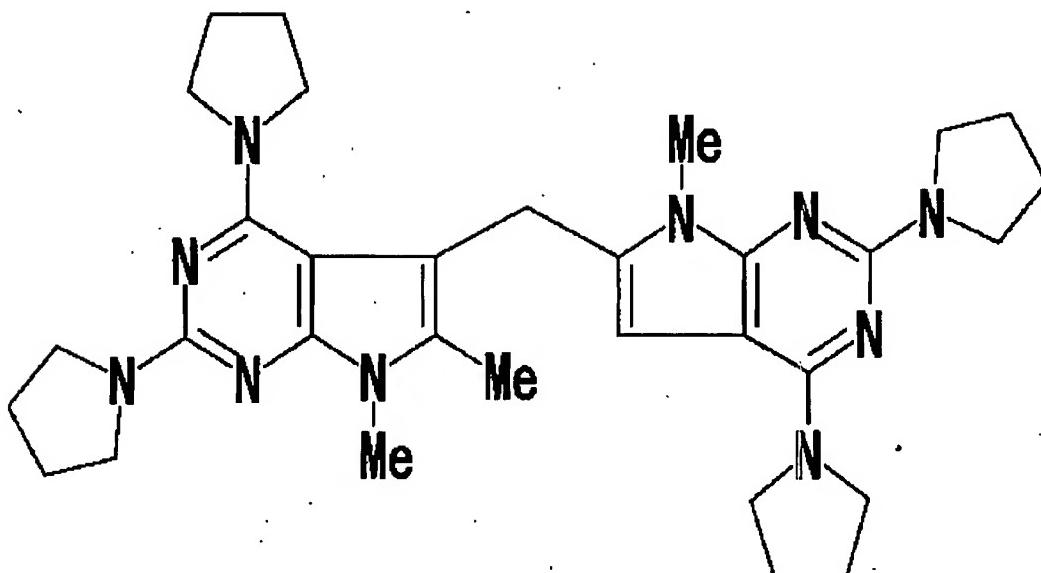


が開示され、Chem. Res. Toxicol., 9, 1230 (1996)には、

To be disclosed, in Chem .Res.Toxicol., 9, 1230 (1996),

**[化 9]**

[Chemical Formula 9 ]



[式中、Me はメチルを示す]が開示されているが、これらの化合物も含めて、縮合ピリミジン誘導体がGRK 阻害作用を有することについては、全く報告されていない。

{In Formula, Me shows methyl } is disclosed, but including also these compound , it is not reported completely concerning condensation pyrimidine derivative having the GRK inhibition .

**[0003]**

**【発明が解決しようとする課題】**

GRK 阻害剤は、特に心不全・高血圧・動脈硬化などの循環器系疾患の予防・治療剤として開発されることが期待できるが、GRK 阻害作用を有するピリミジン誘導体に関する報告は未だなされていない。

[0003]

**【Problems to be Solved by the Invention ]**

本発明は、GRK 阻害作用に基づいて、心不全などの予防・治療剤として有用な薬剤を提供するものである。

But as for GRK inhibitor , you can expect that it is developed as prevention and treatment agent of especially heart failure \*hypertension \*arteriosclerosis or other cardiovascular disease , you do not do report regarding pyrimidine derivative which possesses GRK inhibition yet.

**[0004]**

**【課題を解決するための手段】**

本発明者等は、GRK 阻害作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記式(I)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I)と称することがある)、またはそのプロドラッグが、優れたGRK 阻害作用を示すことを見い出し、これに基づいて本発明を完成した。

this invention is something which offers useful drug on basis of the GRK inhibition , as heart failure or other prevention and treatment agent .

すなわち、本発明は、

**[0004]**

**【Means to Solve the Problems ]**

(I)式(I)

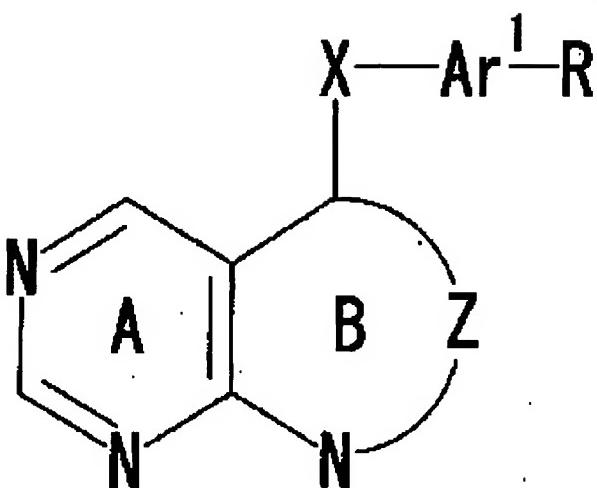
this inventor etc result of diligent investigation, compound or its salt which is displayed withbelow-mentioned Formula (I ) (Below, compound (I ) with there are times when it names. ), or prodrug , discovering factthat GRK inhibition which is superior is shown concerning compound whichpossesses GRK inhibition , completed this invention on basis of this.

As for namely, this invention,

Formula (I) (I )

【化 10】

[Chemical Formula 10]



[式中、環 A は置換されていてもよいピリミジン環を示し、Z は置換されていてもよい 2 ないし 4 値の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基を示し、環 B はさらに置換されていてもよく、X は置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン、置換されていてもよい C<sub>2-4</sub> アルケニレン、-NR<sup>1</sup>-、-CO-、-S(O)m-、-O-、-NR<sup>1</sup>-CO-、-CO-NR<sup>1</sup>-、-NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-または-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>(m は 0 ないし 2 の整数を示し、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)を示し、Ar<sup>1</sup> は R 以外に置換されていてもよい芳香族炭化水素基または R 以外に置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、R は水素原子または-Y-Ar<sup>2</sup>(Y は結合手または直鎖部分を構成する原子の数が 1~6 のスペーサーを示し、Ar<sup>2</sup> は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す)を示す。]で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有する GR K 阻害剤；

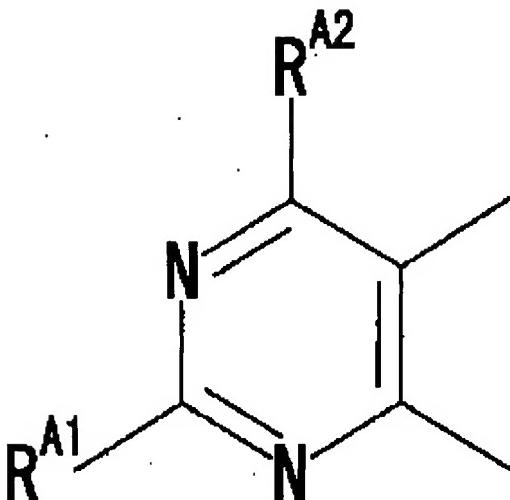
(2) 環 A が式

【化 11】

compound or its salt , which is displayed with {In Formula, ring A shows optionally substitutable pyrimidine ring , Z shows C<sub>1- 3</sub>hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain , as for ring B furthermore as for optionally substitutable , X optionally substitutable C<sub>1- 4</sub>alkylene , optionally substitutable C<sub>2- 4</sub>alkenylene , -NR<sup>1</sup></sup>- , -CO- , -S (O ) m- , -O- , -NR<sup>1</sup></sup>-CO- , -CO-NR<sup>1</sup></sup>- , -NR<sup>1</sup></sup>-CO-NR<sup>2</sup></sup>- , -NR<sup>1</sup></sup>-SO<sub>2</sub>- or -SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup></sup>- shows (m shows integer of 0 or 2, R<sup>1</sup></sup> and R<sup>2</sup></sup> show the respective hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . ), Ar<sup>1</sup></sup> other than the R shows optionally substitutable heteroaromatic group other than optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or R, R the hydrogen atom or -Y-Ar<sup>2</sup></sup> shows (As for Y quantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1 - 6, Ar<sup>2</sup></sup> shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or the optionally substitutable heteroaromatic group . ). } or GRKinhibitor ; which contains prodrug

(2) ring A formula

[Chemical Formula 11 ]



[ $R^{A1}$  および  $R^{A2}$  がそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基を示す。]で表されるピリミジン環である前記(1)記載の剤；

(3) $R^{A1}$  が置換されていてもよいアルキル基である前記(2)記載の剤；

(4) $R^{A1}$  がメチルである前記(2)記載の剤；

(5) $R^{A2}$  が水素原子である前記(2)記載の剤；

(6)2ないし4価の直鎖状のC<sub>1-3</sub>炭化水素基が(N)-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-または(N)-CH=[(N)は環Bの窒素原子を示す]である前記(1)記載の剤；

(7)2ないし4価の直鎖状のC<sub>1-3</sub>炭化水素基が(N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH=CH-(N)-CH<sub>2</sub>-CH=または(N)=CH-CH=[(N)は環Bの窒素原子を示す]である前記(1)記載の剤；

(8)2ないし4価の直鎖状のC<sub>1-3</sub>炭化水素基が(N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)-C<sub>H</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-、(N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=、(N)=CH-CH=CH-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=または(N)-CH=CH-CH=[(N)は環Bの窒素原子を示す]である前記(1)記載の剤；

agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a pyrimidine ring which is displayed with {sulfinyl group , where  $R^{sup}A1</sup>$  and  $R^{sup}A2</sup>$  are substituted hydrogen atom , halogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , respectively sulfonyl group or optionally substitutable amino group which is substituted is shown. }

agent ; which is stated in aforementioned (2) where (3)  $R^{sup}A1</sup>$  is optionally substitutable alkyl group

agent ; which is stated in aforementioned (2) where (4)  $R^{sup}A1</sup>$  is methyl

agent ; which is stated in aforementioned (2) where (5)  $R^{sup}A2</sup>$  is hydrogen atom

(6) 2 or C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of quaternary straight chain (N ) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-，(N ) =CH- or (N ) -CH= the agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a { (N ) shows nitrogen atom of ring B }

(7) 2 or C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of quaternary straight chain (N ) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-，(N ) =CH-CH<sub>2</sub>-，(N ) -CH=CH- (N ) -CH<sub>2</sub>-CH= or (N ) =CH-CH= agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a { (N ) shows nitrogen atom of ring B }

(8) 2 or C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of quaternary straight chain (N ) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-，(N ) =CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-，(N ) -CH=CH-CH<sub>2</sub>-，(N ) -CH<sub>2</sub>-CH=CH-，(N ) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=，(N ) =CH-CH=CH-，(N ) =CH-CH<sub>2</sub>-CH= or (N )

- (9) 環 B が窒素原子上に置換基を有する環である前記(1)記載の剤;
- (10) 環 B が、窒素原子に隣接する炭素原子がオキソ基で置換されていない環である前記(1)記載の剤;
- (11) X が置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン、-NR<sup>1</sup>-、-O-または-CO-NR<sup>1</sup>-(R<sup>1</sup> は前記(1)記載と同意義を示す)である前記(1)記載の剤;
- (12) Ar<sup>1</sup> が R 以外に置換されていてもよいフェニル基または R 以外に置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基である前記(1)記載の剤;
- (13) Ar<sup>1</sup> が R 以外に置換されていてもよいフェニル基である前記(1)記載の剤;
- (14) R が-Y-Ar<sup>2</sup>(Y および Ar<sup>2</sup> は前記(1)記載と同意義を示す)である前記(1)記載の剤;
- (15) Y が結合手、置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン、置換されていてもよい C<sub>2-4</sub> アルケニレン、-O-、-S-、-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CO-NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>3</sup>-CO-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>-または-NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>-(R<sup>3</sup> は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)である前記(1)記載の剤;
- (16) Y が-O-または-S-である前記(1)記載の剤;
- (17) Ar<sup>2</sup> が置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基である前記(1)記載の剤;
- (18) Ar<sup>2</sup> が置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいチエニル基または置換されていてもよいチアゾリル基である前記(1)記載の剤;
- (19) 心不全の予防・治療剤である前記(1)記載の剤;

-CH=CH-CH= agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a { (N) shows nitrogen atom of ring B }

agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a ring where (9) ring B has substituent on nitrogen atom

(10) ring B , adjacent carbon atom being oxo group in nitrogen atom , agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a unsubstituted ring

(11) X optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene , -NR<sup>1</sup>- , -O- or -CO-NR<sup>1</sup>- agent ; which is stated in the aforementioned (1) which is a (R<sup>1</sup> shows same meaning as aforementioned (1) statement. )

agent ; which is stated in aforementioned (1) where (12) Ar<sup>1</sup> other than R is heteroaromatic group of optionally substitutable 5 or 6 members other than optionally substitutable phenyl group or R

agent ; which is stated in aforementioned (1) where (13) Ar<sup>1</sup> is optionally substitutable phenyl group other than R

(14) R -Y-Ar<sup>2</sup> agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a (Y and Ar<sup>2</sup> show same meaning as aforementioned (1) statement. )

(15) Y bond , optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene , optionally substitutable C<sub>2-4</sub>alkenylene , -O- , -S- , -O-CH<sub>2</sub>-O- , -CH<sub>2</sub>-O- , -S-CH<sub>2</sub>-O- , -CH<sub>2</sub>-S- , -CO-NR<sup>3</sup>- , -NR<sup>3</sup>-CO- , -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- or -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- agent ; which is stated in the aforementioned (1) which is a (R<sup>3</sup> shows hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . )

(16) Y -O- or -S- agent ; which is stated in the aforementioned (1) which is

(17) Ar<sup>2</sup> optionally substitutable phenyl group or substituted phenyl group agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a heteroaromatic group of 5 or 6 members which are possible to be done

agent ; which is stated in aforementioned (1) where (18) Ar<sup>2</sup> is optionally substitutable phenyl group , optionally substitutable pyridyl group , optionally substitutable thienyl group or optionally substitutable thiazolyl group

agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a prevention and treatment agent of (19) heart failure

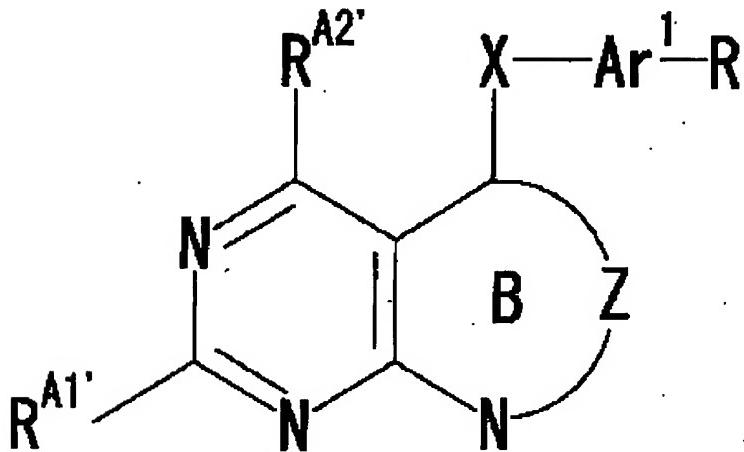
(20)前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるGRK阻害方法；

(21)前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心不全の予防治療方法;

(22)GRK阻害剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用;(23)心不全の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用;

(24)式(I')

【化 12】



[式中、R<sup>A1</sup>]は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>A2</sup>]は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基(但し、R<sup>A1</sup>が水素原子のとき、R<sup>A2</sup>はアミノ基でない)を示し、Zは置換されていてもよい2ないし4価の直鎖状のC<sub>1-3</sub>炭化水素基を示し、環Bはさらに置換されていてもよく、Xは置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレン、置換されていてもよいC<sub>2-4</sub>アルケニレン、-NR<sup>1</sup>-、-CO-、-S(O)m-、-O-、-NR<sup>1</sup>-CO-、-CO-NR<sup>1</sup>-、-NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-または-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>(mは0ないし2の整数を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子、置換されてい

compound or its salt , which is stated in (20) aforementioned (1) or GRK inhibition method ; in mammal which designates that effective amount of prodrug is prescribed to mammal as feature

compound or its salt , which is stated in (21) aforementioned (1) or prevention and treatment method ; of heart failure in mammal which designates that effective amount of prodrug isprescribed to mammal as feature

compound or its salt , which is stated in aforementioned (1) for producing the(22) GRKinhibitor or use of prodrug ; compound or its salt , which is stated in theaforementioned (1) for producing prevention and treatment agent of (23) heart failure or use of prodrug ;

(24) Formula (I' )

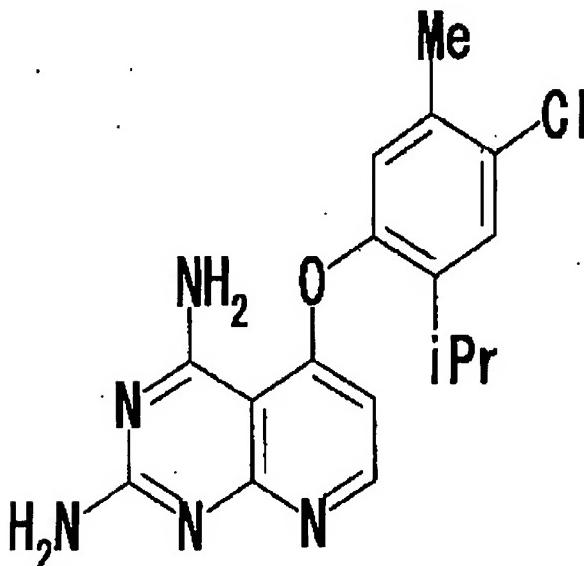
[Chemical Formula 12 ]

compound which is displayed with {In Formula,  
 $R^{<sup>A1'</sup>}$  hydrogen atom , halogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , sulfinyl group , which is substituted to show sulfonyl group or optionally substitutable amino group which is substituted,  
 $R^{<sup>A2'</sup>}$  hydrogen atom , halogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , which is substituted sulfinyl group , which is substituted to show sulfonyl group or optionally substitutable amino group (However, when  $R^{<sup>A1'</sup>}$  is hydrogen atom ,  $R^{<sup>A2'</sup>}$  is not amino group . ) which is substituted, Z to show the C<sub>1-1</sub>-  
 3</sub>hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain , as for ring B furthermore as for optionally substitutable , X optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene , optionally substitutable C<sub>2-4</sub>alkenylene , -NR<sup>1</sup>- , -CO- , -S (O ) m- , -O- , -NR<sup>1</sup>-CO- , -CO-NR<sup>1</sup>- ,

てもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)を示し、 $\text{Ar}^1$  は R 以外に置換されていてもよい芳香族炭化水素基または R 以外に置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、R は水素原子または-Y-Ar<sup>2</sup>(Y は結合手または直鎖部分を構成する原子の数が 1~6 のスペーサーを示し、Ar<sup>2</sup> は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す)を示す。]で表される化合物(但し)

-NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>- ,  
 -NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>- or  
 -SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>- (m shows integer of 0 or 2, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> show the respective hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group .) showing, Ar<sup>1</sup> other than R shows optionally substitutable heteroaromatic group other than optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or R, R hydrogen atom or -Y-Ar<sup>2</sup> shows (As for Y quantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1 - 6, Ar<sup>2</sup> shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or the optionally substitutable heteroaromatic group .) } (However)

[Chemical Formula 13 ]

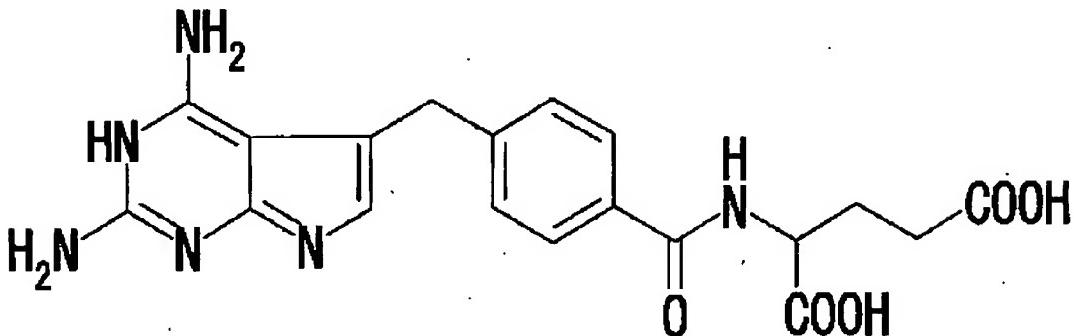


[式中、 $i\text{Pr}$  は iso-プロピルを示し、 $\text{Me}$  はメチルを示す]、

[化 14]

{In Formula,  $i\text{Pr}$  shows iso-propyl,  $\text{Me}$  shows methyl }

[Chemical Formula 14 ]

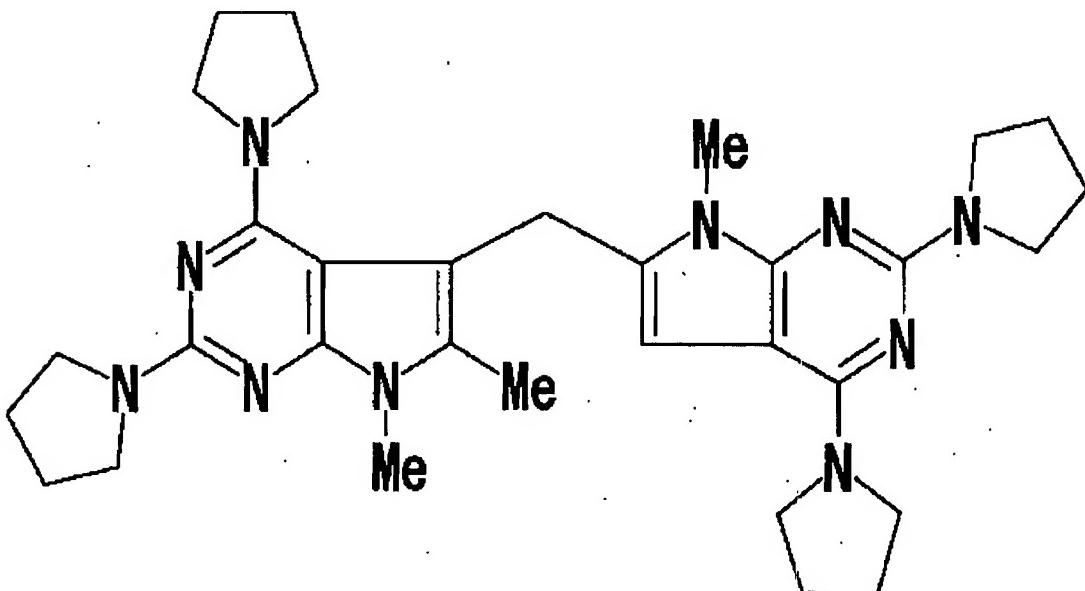


および

【化 15】

And

[Chemical Formula 15 ]



[式中、Me はメチルを示す]を除く)またはその塩;(25)前記(24)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ;

(26)前記(24)記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有する医薬;

(27) $R^{A1'}$ が置換されていてもよいアルキル基である前記(24)記載の化合物;

(28) $R^{A1'}$ がメチルである前記(24)記載の化合物;

(29) $R^{A2'}$ が水素原子である前記(24)記載の化合物;

(30)2ないし4価の直鎖状の $C_{1-3}$ 炭化水素基が(N)-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-または(N)-CH=[(N)は環Bの窒素原子を示す]である前記(24)記載の化合物;

(31)2ないし4価の直鎖状の $C_{1-3}$ 炭化水素基が(N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH=CH-(N)-CH<sub>2</sub>-CH=または(N)=CH-CH=[(N)は環Bの窒素原子を示す]である前記(24)記載の化合物;

(32)2ないし4価の直鎖状の $C_{1-3}$ 炭化水素基が(N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=または(N)=CH-CH=CH-[CH=(N)は環Bの窒素原子を示す]である前記(24)記載の化合物;

{In Formula, Me shows methyl } is excluded) prodrug ; of compound or its salt which is stated in the or its salt ; (25) aforementioned (24)

compound or its salt , which is stated in (26) aforementioned (24) or pharmaceutical ; which contains prodrug

compound ; which is stated in aforementioned (24) where (27)  $R^{A1'}$  is optionally substitutable alkyl group

compound ; which is stated in aforementioned (24) where (28)  $R^{A1'}$  is methyl

compound ; which is stated in aforementioned (24) where (29)  $R^{A2'}$  is hydrogen atom

(30) 2 or  $C<sub>1-3</sub>$ hydrocarbon group of quaternary straight chain (N ) -CH<sub>2</sub>-2</sub>-，(N ) =CH- or (N ) -CH= the compound ; which is stated in aforementioned (24) which is a { (N ) shows nitrogen atom of ring B }

(31) 2 or  $C<sub>1-3</sub>$ hydrocarbon group of quaternary straight chain (N ) -CH<sub>2</sub>-2</sub>-CH<sub>2</sub>-，(N ) =CH-CH<sub>2</sub>-2</sub>-，(N ) -CH=CH- (N ) -CH<sub>2</sub>-2</sub>-CH= or (N ) =CH-CH= compound ; which is stated in aforementioned (24) which is a { (N ) shows nitrogen atom of ring B }

(32) 2 or  $C<sub>1-3</sub>$ hydrocarbon group of quaternary straight chain (N ) -CH<sub>2</sub>-2</sub>-CH<sub>2</sub>-2</sub>-CH<sub>2</sub>-，(N ) =CH-CH<sub>2</sub>-2</sub>-CH<sub>2</sub>-2</sub>-，(N ) -CH=CH-CH<sub>2</sub>-2</sub>-，(N )

示す]である前記(24)記載の化合物;

(33)環 B が窒素原子上に置換基を有する環である前記(24)記載の化合物;

(34)環 B が、窒素原子に隣接する炭素原子がオキソ基で置換されていない環である前記(24)記載の化合物;

(35)X が置換されていてもよい C<sub>1,4</sub> アルキレン、-NR<sup>1</sup>-、-O- または -CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup> は前記(24)記載と同意義を示す) である前記(24)記載の化合物;

(36)Ar<sup>1</sup> が R 以外に置換されていてもよいフェニル基または R 以外に置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基である前記(24)記載の化合物;

(37)Ar<sup>1</sup> が R 以外に置換されていてもよいフェニル基である前記(24)記載の化合物;

(38)R が-Y-Ar<sup>2</sup> (Y および Ar<sup>2</sup> は前記(24)記載と同意義を示す) である前記(24)記載の化合物;

(39)Y が結合手、置換されていてもよい C<sub>1,4</sub> アルキレン、置換されていてもよい C<sub>2,4</sub> アルケニレン、-O-、-S-、-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CO-NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>3</sup>-CO-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- または -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>- (R<sup>3</sup> は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) である前記(24)記載の化合物;

(40)Y が-O- または -S- である前記(24)記載の化合物;

(41)Ar<sup>2</sup> が置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基である前記(24)記載の化合物;

(42)Ar<sup>2</sup> が置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいチエニル基または置換されていてもよいチアゾリル基である前記(24)記載の化合物;

-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, (N )  
 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=, (N )  
 =CH-CH=CH-, (N ) =CH-CH<sub>2</sub>-CH= or (N )  
 -CH=CH-CH= compound ; which is stated in aforementioned  
 (24) which is a { (N ) shows nitrogen atom of ring B }

compound ; which is stated in aforementioned (24) which is a ring where (33) ring B has substituent on nitrogen atom

(34) ring B , adjacent carbon atom being oxo group in  
 nitrogen atom , compound ; which is stated in aforementioned  
 (24) which is an unsubstituted ring

(35) X optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene ,  
 -NR<sup>1</sup>- , -O- or -CO-NR<sup>1</sup>-  
 compound ; which is stated in the aforementioned (24) which  
 is a (R<sup>1</sup> shows same meaning as aforementioned  
 (24) statement . )

compound ; which is stated in aforementioned (24) where  
 (36) Ar<sup>1</sup> other than R is heteroaromatic group of  
 optionally substitutable 5 or 6 members other than optionally  
 substitutable phenyl group or R

compound ; which is stated in aforementioned (24) where  
 (37) Ar<sup>1</sup> is optionally substitutable phenyl group  
 other than R

(38) R -Y-Ar<sup>2</sup> compound ; which is stated in  
 aforementioned (24) which is a (Y and Ar<sup>2</sup> show  
 same meaning as aforementioned (24) statement . )

(39) Y bond , optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene , optionally substitutable C<sub>2-4</sub>alkenylene , -O- , -S- , -O-CH<sub>2</sub>- ,  
 -CH<sub>2</sub>-O- , -S-CH<sub>2</sub>- ,  
 -CH<sub>2</sub>-S- , -CO-NR<sup>3</sup>- ,  
 -NR<sup>3</sup>-CO- ,  
 -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- or  
 -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>- compound ; which is  
 stated in the aforementioned (24) which is a (R<sup>3</sup>  
 shows hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon  
 group , optionally substitutable heterocyclic group or  
 optionally substitutable acyl group . )

(40) Y -O- or -S- compound ; which is stated in  
 the aforementioned (24) which is

(41) Ar<sup>2</sup> optionally substitutable phenyl group  
 or substituted phenyl group compound ; which is stated in  
 aforementioned (24) which is a heteroaromatic group of 5 or 6  
 members which are possible to be done

compound ; which is stated in aforementioned (24) where  
 (42) Ar<sup>2</sup> is optionally substitutable phenyl  
 group , optionally substitutable pyridyl group , optionally  
 substitutable thienyl group or optionally substitutable

(43)2,8-ジメチル-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;2-メチル-N-[2-[(フェニルスルファニル)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;(-)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド;N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド;3-[[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸;2-メチル-N-[3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミドアゼピン-5-アミン;6-(3-クロロフェノキシ)-1-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミドアゼピン-5-イル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン;またはその塩もしくはそのプロドラッグ;などに関する。]

## 【0005】

前記式中、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の「ピリミジン環」が有していてもよい置換基としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等)、シアノ基、ニトロ基等(好ましくは、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基等)が挙げられ、これらの置換基は置換可能な任意の位置に 1 ないし 2 個(好ましくは 1 個)置換していてもよい。

環 A としては、式

【化 16】

thiazolyl group

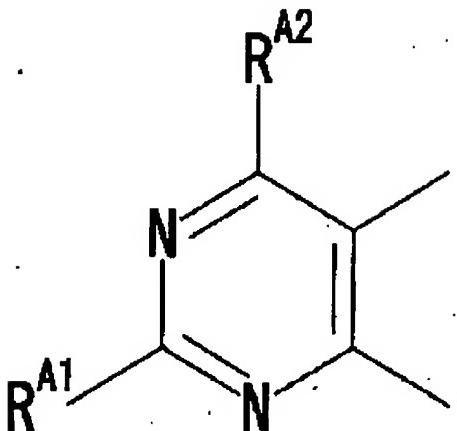
(43) 2 and 8 -dimethyl -N- [ 2 - ( phenylthio ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ;2-methyl -N- [ 2 - [ ( phenyl sulfanyl ) phenyl ] pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ;N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ; (-)-N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ;2- [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] -N- ( 2 -morpholino ethyl ) acetamide ;N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- ( 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) acetamide ;3- [[ 4 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] methyl ] piperidine -1 -yl ] methyl ] benzoic acid ;2- methyl -N- [ 3 - [ ( 5 -methyl -2- phenyl -1, 3-oxazole -4 -yl ) methoxy ] phenyl ] - 6, 7, 8 and 9 - [tetrahidoropirimidoazepin ] - 5 -amine ;6- ( 3 -chlorophenoxy ) - 1 - ( 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahidoropirimidoazepin ] - 5 -yl ) - 1 and 3 -dihydro benzimidazole -2- on ;or its salt or it regards prodrug ; etc. ]

## 【0005】

for example optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group , optionally substitutable acyl group , optionally substitutable amino group , optionally substitutable hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , sulfinyl group , which is substituted sulfonyl group , halogen atom which is substituted (preferably chlorine , bromine etc such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine ), be able to list (preferably , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable amino group , optionally substitutable hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , sulfinyl group , which is substituted sulfonyl group etc which is substituted) such as cyano group , nitro group in aforementioned Formula, as substituent "pyrimidine ring " of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A has been allowed to have possessed, as for these substituent in substitutable desired position 1 or 2(preferably 1 ) optionally substitutable .

As ring A , formula

[Chemical Formula 16 ]



[ $R^{A1}$  および  $R^{A2}$  がそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基を示す。]で表されるピリミジン環が好ましい。

ここで、 $R^{A1}$  としては、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基(好ましくは、置換されていてもよいアルキル基など)などが好ましく、なかでも、メチル、アミノ(好ましくは、メチルなど)などが好ましく用いられる。

また、 $R^{A2}$  としては、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基、置換されていてもよいアミノ基(好ましくは、水素原子、置換されていてもよいアルキル基など)などが好ましく、なかでも、水素原子などが好ましく用いられる。

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基(非芳香族環状炭化水素基)、アリール基(芳香族炭化水素基)等が挙げられる。

炭化水素基の例としての「脂肪族鎖式炭化水素基」としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の

pyrimidine ring which is displayed with {sulfinyl group , where  $R^{sup>A1</sup>}$  and  $R^{sup>A2</sup>}$  are substituted hydrogen atom , halogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , respectively sulfonyl group or optionally substitutable amino group which is substituted is shown. } is desirable.

Here, optionally substitutable alkyl group , optionally substitutable amino group (Such as preferably , optionally substitutable alkyl group ) etc is desirable as  $R^{sup>A1</sup>}$ , can use methyl , amino (Such as preferably , methyl )etc desirably even among them.

In addition, hydrogen atom , halogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , which is substituted sulfinyl group , whichis substituted sulfonyl group , optionally substitutable amino group (Such as preferably , hydrogen atom , optionally substitutable alkyl group ) etc which is substituted is desirable as  $R^{sup>A2</sup>}$ , can use hydrogen atom etc desirably even among them.

As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A you can list the for example fluorine , chlorine , bromine , iodine etc "halogen atom " as.

In "optionally substitutable hydrocarbon group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A for example aliphatic chain type hydrocarbon group , alicyclic hydrocarbon group (nonaromatic ring hydrocarbon group ), you can list aryl group (aromatic hydrocarbon group ) etc "hydrocarbon group " as.

As example of hydrocarbon group you can list aliphatic hydrocarbon group of for example alkyl group , alkenyl group , alkynyl group or other straight or branched chain

脂肪族炭化水素基が挙げられる。

ここで、アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、n-ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等の C<sub>1-10</sub> アルキル基(好ましくは C<sub>1-6</sub> アルキル等)等が挙げられる。

アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の C<sub>2-6</sub> アルケニル基等が挙げられる。

アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の C<sub>2-6</sub> アルキニル基が挙げられる。

炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の C<sub>3-9</sub> シクロアルキル等が挙げられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば 2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロヘプテン-1-イル等の C<sub>3-9</sub> シクロアルケニル基等が挙げられる。

「シクロアルカジエニル基」としては、例えば 2,4-シクロペントジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等の C<sub>4-6</sub> シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

炭化水素基の例としての「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基

"aliphatic chain type hydrocarbon group " as.

Here, you can list for example methyl , ethyl , n- propyl , isopropyl , n- butyl , isobutyl , s-butyl , t- butyl , n- pentyl , isopentyl , neopentyl , 1- methylpropyl , n- hexyl , isohexyl , 1, 1- dimethylbutyl , 2, 2- dimethylbutyl , 3, 3- dimethylbutyl , 3, 3- dimethyl propyl , 2- ethyl butyl , nheptyl , 1- methyl heptyl , 1- ethylhexyl , n- octyl , 1- methyl heptyl , nonyl or other C<sub>1- 10</sub>alkyl group (preferably C<sub>1- 6</sub>alkyl etc) etc as alkyl group .

As alkenyl group , you can list for example vinyl , allyl , isopropenyl , 2- methyl allyl , 1- propenyl , 2- methyl -1-propenyl , 1- butenyl , 2- butenyl , 3- butenyl , 2- ethyl -1-butenyl , 2- methyl -2- butenyl , 3- methyl -2- butenyl , 1-pentenyl , 2- pentenyl , 3- pentenyl , 4- pentenyl , 4- methyl -3- pentenyl , 1- hexenyl , 2- hexenyl , 3- hexenyl , 4- hexenyl , 5-hexenyl or other C<sub>2- 6</sub>alkenyl group etc.

As alkynyl group , you can list for example ethinyl , 1- propinyl , 2- propinyl , 1- butinyl , 2- butinyl , 3- butinyl , 1-pentinyl , 2- pentinyl , 3- pentinyl , 4- pentinyl , 1- hexinyl , 2- hexinyl , 3- hexinyl , 4- hexinyl , 5-hexinyl or other C<sub>2- 6</sub>alkynyl group .

As example of hydrocarbon group you can list for example cycloalkyl group , cycloalkenyl group , cycloalkadienyl basic or other saturated or unsaturated alicyclic hydrocarbon group "alicyclic hydrocarbon group " as.

Here, you can list for example cyclopropyl , cyclobutyl , cyclopentyl , cyclohexyl , cycloheptyl , cyclooctyl , cyclo nonyl or other C<sub>3- 9</sub>cycloalkyl etc "cycloalkyl group " as.

"cycloalkenyl group " As, you can list for example 2- cyclopentene -1- yl , 3- cyclopentene -1- yl , 2- cyclohexene -1- yl , 3- cyclohexene -1- yl , 1- cyclobutene -1- yl , 1- cyclopentene -1- yl , 1- cyclohexene -1- yl , 1- cycloheptene -1- yl or other C<sub>3- 9</sub>cycloalkenyl group etc.

"cycloalkadienyl basis" As, you can list for example 2, 4- cyclopentadiene -1- yl , 2, 4- cyclohexadiene -1- yl , 2, 5-cyclohexadiene -1- yl or other C<sub>4- 6</sub>cycloalkadienyl basis etc.

As example of hydrocarbon group you can list monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon hydrogen group

が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレン等の C<sub>6-14</sub> アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C<sub>6-10</sub> アリール基等が特に好ましい。

また、炭化水素基の例として、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インデニル、ジヒドロベンゾシクロヘプテニル、フルオレニルなどのように、前記した脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基から選ばれる同一または異なった 2~3 個の基(好ましくは 2 種以上の基)の縮合から誘導される二または三環式炭化水素基などが挙げられる。

#### 【0006】

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、

例えば、

(i) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、

低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基、

低級(C<sub>2-6</sub>)アルケニルオキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基、

(ii) ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)、

(iii) 低級アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの C<sub>1-3</sub> アルキレンジオキシ基など)、

(iv) ニトロ基、

(v) シアノ基、

チオシアノ基、

(vi) ヒドロキシ基、

チオール基、

オキソ基、

チオキソ基、

(vii) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、

低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ基、

フェノキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ基、

"aryl group " as, the for example phenyl , naphthyl , anthryl , phenanthryl , acenaphthylene or other C<sub>6-14</sub>aryl group etc is desirable, phenyl , 1-naphthyl , 2- naphthyl or other C<sub>6-10</sub>aryl group etc especially is desirable even among them.

In addition, as example of hydrocarbon group , 1 and 2 -dihydro naphthyl , 1, 2, 3, 4- tetrahydro naphthyl , indenyl , dihydro benzo cyclo heptenyl , fluorenyl or other way, before you can list alicyclic hydrocarbon group and same it is chosen from aromatic hydrocarbon group or as for forks which are induced from condensation of basic (Basis of preferably 2 kinds or more ) 2 - 3 it differs tricyclic hydrocarbon group etc which was inscribed.

#### 【0006】

As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A as substituent the "hydrocarbon group " in "optionally substitutable hydrocarbon group " has been allowed to have possessed,

for example

(i) halogenation lower alkyl group , which is possible to be done

lower (C<sub>1- 6</sub>) alkoxy -lower (C<sub>1- 6</sub>) alkyl group ,

lower (C<sub>2- 6</sub>) alkenyl oxy -lower (C<sub>1- 6</sub>) alkyl group ,

(ii) halogen atom (Such as for example fluoro , chloro , bromo , iodo ),

(iii) lower alkylene dioxy group (Such as for example methylene dioxy , ethylene dioxy or other C<sub>1- 3</sub>alkylene dioxy group ),

(iv) nitro group ,

(v) cyano group ,

thio cyano group ,

(vi) hydroxyl group ,

thiol group ,

oxo group ,

thioxo basis,

(vii) halogenation lower alkoxy group , which is possible to be done

lower (C<sub>1- 6</sub>) alkoxy -lower (C<sub>1- 6</sub>) alkoxy group ,

phenoxy -lower (C<sub>1- 6</sub>) alkoxy group ,

(viii) 低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキルなどの C<sub>3-6</sub> シクロアルキル基など)、

C<sub>3-6</sub> シクロアルキルオキシ基、

(ix) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、

低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ基、

低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ-カルボニル-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ基、

カルボキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ基、

ヒドロキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ基、

フェノキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ基、

低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ基、

(x) アミノ基、

(xi) モノ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどのモノ-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基など)、

(xii) ジ-低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基など)、

(xiii) 1 個の窒素原子以外に窒素原子、

酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 乃至 3 個有していてもよい 5 乃至 7 員環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、5-オキソ-1-ピロリジニル、ビペリジノ、ビペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ(硫黄原子は酸化されていてもよい)、サクシンイミド、1-ピラゾリル、5-オキソ-1-ピラゾリジニルなど;また、該環状アミノ基は、ベンゼン環と縮合して、フタルイミドなどを形成していてもよく、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C<sub>1-6</sub> アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の C<sub>7-10</sub> アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C<sub>6-10</sub> アリール等)、ホルミル、アルカノイル(例、アセチル等の C<sub>2-6</sub> アルカノイル等)等を置換基として 1 ないし 2 個有していてもよい)。

5 乃至 7 員環状アミノカルボニル基(5 乃至 7 員環状アミノの具体例は前記と同様)、

5 乃至 7 員環状アミノカルボニル-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基(5 乃至 7 員環状アミノの具体例は前記と同様)、

(viii) lower cycloalkyl group (Such as for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or other C<sub>3-6</sub>cycloalkyl group),

C<sub>3-6</sub>cycloalkyl oxy group,

(ix) halogenation lower alkyl thio group, which is possible to be done

lower (C<sub>1-6</sub>) alkoxy-lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl thio group,

lower (C<sub>1-6</sub>) alkoxy-carbonyl-lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl thio group,

carboxy-lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl thio group,

hydroxy-lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl thio group,

phenoxy-lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl thio group,

lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl thio-lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl thio group,

(x) amino group,

(xi) mono lower alkyl amino group (Such as for example methylamino, ethylamino, propyl amino or other mono C<sub>1-6</sub>alkyl amino group),

(xii) di-lower alkyl amino group (Such as for example dimethylamino, diethyl amino or other di-C<sub>1-6</sub>alkyl amino group),

(xiii) Other than nitrogen atom of 1 nitrogen atom,

1 to 3 heteroatom which is chosen from oxygen atom and sulfur atom child 5 to 7-member ring amino group which it is possible to have possessed (for example pyrrolidino, 5-oxo-1-pyrrolidinyl, piperidino, piperazino, morpholino, thiomorpholino (sulfur atom may be done oxidation), succinimide, 1-pyrazolyl, 5-oxo-1-pyrazolidinyl etc; and, said cyclic amino group, benzene ring condensing, may form phthalimide etc, lower alkyl (Example and methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, pentyl, hexyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl etc), aralkyl (Example and benzyl, phenethyl or other C<sub>7-10</sub>aralkyl etc), aryl (Example and phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl or other C<sub>6-10</sub>aryl etc), with the formyl, alkanoyl (Example and acetyl or other C<sub>2-6</sub>alkanoyl etc) etc as substituent 1 or 2 to have possessed is possible),

5 to 7-member ring amino carbonyl group (As for embodiment of 5 to 7-member ring amino similarity to description above),

5 to 7-member ring amino carbonyl-lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl group (As for embodiment of 5 to 7-member ring amino similarity to description above),

5乃至7員環状アミノ-低級( $C_{1-6}$ )アルキル-カルボニル基(5乃至7員環状アミノの具体例は前記と同様)、

(xiv)低級アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなどの $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基など)、

低級( $C_{1-6}$ )アルコキシ-低級( $C_{1-6}$ )アルキル-カルボニルアミノ基、

ベンゾイルアミノ基、

ナフトイルアミノ基、

(xv)アミノカルボニルオキシ基、

(xvi)モノ-低級アルキルアミノ-カルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシなどのモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニルオキシ基など)、

低級( $C_{1-6}$ )アルコキシ-アミノ基、

ヒドロキシ-アミノ基(-NH-OH)、

低級( $C_{1-6}$ )アルコキシ-イミノ基、

ヒドロキシ-イミノ基(=N-OH)、

(xvii)ジ-低級アルキルアミノ-カルボニルオキシ基(例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなどのジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニルオキシ基など)、

(xviii)低級アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなどの $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基など)、

(xix)低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブロキシカルボニルなどの $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基など)、

$C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルキル基、

(xx)カルボキシル基、

カルボキシ- $C_{1-6}$ アルキル基、

(xxi)ホルミル、

低級アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなどの $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基など)、

低級アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシなどの $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基など)、

5 to 7-member ring amino -lower ( $C_{1-6}$ ) alkyl -carbonyl group (As for embodiment of 5 to 7-member ring amino similarity to description above),

(xiv ) lower alkyl -carbonyl amino group (Such as for example acetylamino , propanoyl amino , butyryl amino or other  $C_{1-6}$ alkyl -carbonyl amino group ),

lower ( $C_{1-6}$ ) alkoxy -lower ( $C_{1-6}$ ) alkyl -carbonyl amino group ,

benzoyl amino group ,

naphthoyl amino group ,

(xv ) amino carbonyl oxy group ,

(xvi ) mono lower alkyl amino -carbonyl oxy group (Such as for example methylamino carbonyl oxy , ethylamino carbonyl oxy or other mono  $C_{1-6}$ alkyl amino -carbonyl oxy group ),

lower ( $C_{1-6}$ ) alkoxy -amino group ,

hydroxy -amino group (-NH-OH ),

lower ( $C_{1-6}$ ) alkoxy -imino group ,

hydroxy -imino group (=N- OH ),

(xvii ) di- lower alkyl amino -carbonyl oxy group (Such as for example dimethylamino carbonyl oxy , diethyl amino carbonyl oxy or other di-  $C_{1-6}$ alkyl amino -carbonyl oxy group ),

(xviii ) lower alkyl sulfonyl amino group (Such as for example methyl sulfonyl amino , ethyl sulfonyl amino , propyl sulfonyl amino or other  $C_{1-6}$ alkyl sulfonyl amino group ),

(xix ) lower alkoxy -carbonyl group (Such as for example methoxycarbonyl , ethoxy carbonyl , propoxy carbonyl , isobutoxy carbonyl or other  $C_{1-6}$ alkoxy -carbonyl group ),

$C_{1-6}$ alkoxy -carbonyl - $C_{1-6}$ alkyl group ,

(xx ) carboxyl group ,

carboxy - $C_{1-6}$ alkyl group ,

(xxi ) formyl ,

lower alkyl -carbonyl group (Such as for example methyl carbonyl , ethyl carbonyl , butyl carbonyl or other  $C_{1-6}$ alkyl -carbonyl group ),

lower alkyl -carbonyl oxy group (Such as for example methyl carbonyl oxy , ethyl carbonyl oxy , butyl carbonyl oxy or other  $C_{1-6}$ alkyl -carbonyl oxy group ),

-カルボニルオキシ基など)、

C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、

(xxii)低級シクロアルキル-カルボニル(例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシリカルボニルなどのC<sub>3-6</sub>シクロアルキル-カルボニル基など)、

低級シクロアルキル-カルボニルオキシ(例えば、シクロプロピルカルボニルオキシ、シクロブチルカルボニルオキシ、シクロペンチルカルボニルオキシ、シクロヘキシリカルボニルオキシなどのC<sub>3-6</sub>シクロアルキル-カルボニル基など)、

(xxiii)カルバモイル基、

カルバモイルオキシ基、

カルバモイル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、

(xxiv)モノ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイルなどのモノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基など)、

モノ-低級アルキル-カルバモイルオキシ基(例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、プロピルカルバモイルオキシ、ブチルカルバモイルオキシなどのモノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルオキシ基など)、

モノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、

(xxv)ジ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなどのジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基など)、

ジ-低級アルキル-カルバモイルオキシ基(例えば、ジエチルカルバモイルオキシ、ジブチルカルバモイルオキシなどのジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基オキシなど)、

ジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、

(xxvi)低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなどのC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基など)、

(xxvii)低級シクロアルキルスルホニル(例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシリスルホニルなどのC<sub>3-6</sub>シクロアルキルスルホニルなど)、

C<sub>1-6</sub>alkoxy -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbonyl group ,

(xxii) lower cycloalkyl -carbonyl (Such as for example cyclopropyl carbonyl , cyclobutyl carbonyl , cyclopentyl carbonyl , [shikurohekishirukaruboniru ] or other C<sub>3-6</sub>cycloalkyl -carbonyl group ),

lower cycloalkyl -carbonyl oxy (Such as for example cyclopropyl carbonyl oxy , cyclobutyl carbonyl oxy , cyclopentyl carbonyl oxy , [shikurohekishirukaruboniruokishi ] or other C<sub>3-6</sub>cycloalkyl -carbonyl oxy group ),

(xxiii) carbamoyl group ,

carbamoyl oxy group ,

carbamoyl -C<sub>1-6</sub>alkyl group ,

(xxiv) mono lower alkyl -carbamoyl group (Such as for example methyl carbamoyl , ethyl carbamoyl , propyl carbamoyl , butyl carbamoyl or other mono C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl group ),

mono lower alkyl -carbamoyl oxy group (Such as for example methyl carbamoyl oxy , ethyl carbamoyl oxy , propyl carbamoyl oxy , butyl carbamoyl oxy or other mono C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl oxy group ),

mono C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl -C<sub>1-6</sub>alkyl group ,

(xxv) di- lower alkyl -carbamoyl group (Such as for example diethyl carbamoyl , dibutyl carbamoyl or other di- C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl group ),

di- lower alkyl -carbamoyl oxy group (Such as for example diethyl carbamoyl oxy , dibutyl carbamoyl oxy or other di- C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl group oxy ),

di- C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl -C<sub>1-6</sub>alkyl group ,

(xxvi) lower alkyl sulfonyl group (Such as for example methyl sulfonyl , ethyl sulfonyl , propyl sulfonyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl sulfonyl group ),

(xxvii) lower cycloalkyl sulfonyl (for example [shikuropenchirusuruhoniru ] , such as [shikurohekishirusuruhoniru ] or other C<sub>3-6</sub>cycloalkyl sulfonyl ),

(xxviii)フェニル基、

(xxix)ナフチル基、

(xxx)モノ-フェニル-低級アルキル基(例えばベンジル、フェニルエチルなどのモノ-フェニル-C<sub>1-6</sub> アルキル基など)、

モノ-フェニル-低級アルキルオキシ基(例えばベンジルオキシなどのモノ-フェニル-C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ基など)、

モノ-フェニル-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルオキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基、

フェニル-低級アルケニル基(例えば、フェニル-C<sub>2-6</sub> アルケニル基など)、

フェニル-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルオキシカルボニル、

フェニル-C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル基、

フェニル-C<sub>2-6</sub> アルケニル-カルボニル基、

(xxxi)ジ-フェニル-低級アルキル基(例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジ-フェニル-C<sub>1-6</sub> アルキル基など)、

ジ-フェニル-低級アルキルオキシ基(例えば、ジフェニルメチルオキシなどのジ-フェニル-C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ基など)、

ジ-フェニル-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルオキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基、

(xxxii)モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基(例えばフェニルメチルカルボニルオキシ、フェニルエチルカルボニルオキシなどのモノ-フェニル-C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルオキシ基など)、

(xxxiii)ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、ジフェニルメチルカルボニルオキシ、ジフェニルエチルカルボニルオキシなどのジ-フェニル-C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルオキシ基など)、

(xxxiv)フェノキシ基、

フェニルチオ基、

フェノキシ-C<sub>1-6</sub> アルキル基、

フェニルチオ-C<sub>1-6</sub> アルキル基、

(xxxv)モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基(例えばフェニルメチルカルボニル、フェニルエチルカルボニルなどのモノ-フェニル-C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル基など)、

(xxxvi)ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基(例えば、ジフェニルメチルカルボニル、ジフェニ

(xxviii) phenyl group ,

(xxix) naphthyl group ,

(xxx) mono phenyl -lower alkyl group (Such as for example benzyl , phenylethyl or other mono phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl group ),

mono phenyl -lower alkyloxy group (Such as for example benzyloxy or other mono phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyloxy group ),

mono phenyl -lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl oxy -lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl group ,

phenyl -lower alkenyl group (Such as for example phenyl -C<sub>2-6</sub>alkenyl group ),

phenyl -lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl oxycarbonyl ,

phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbonyl group ,

phenyl -C<sub>2-6</sub>alkenyl -carbonyl group ,

(xxxi) diphenyl -lower alkyl group (Such as for example diphenylmethyl , biphenyl ethyl or other diphenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl group ),

diphenyl -lower alkyloxy group (Such as for example diphenylmethyl oxy or other diphenyl -C<sub>1-6</sub>alkyloxy group ),

diphenyl -lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl oxy -lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl group ,

(xxxii) mono phenyl -lower alkyl -carbonyl oxy group (Such as for example phenylmethyl carbonyl oxy , phenylethyl carbonyl oxy or other mono phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbonyl oxy group ),

(xxxiii) diphenyl -lower alkyl -carbonyl oxy group (Such as for example diphenylmethyl carbonyl oxy , biphenyl ethyl carbonyl oxy or other diphenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbonyl oxy group ),

(xxxiv) phenoxy group ,

phenylthio group ,

phenoxy -C<sub>1-6</sub>alkyl group ,

phenylthio -C<sub>1-6</sub>alkyl group ,

(xxxv) mono phenyl -lower alkyl -carbonyl group (Such as for example phenylmethyl carbonyl , phenylethyl carbonyl or other mono phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbonyl group ),

(xxxvi) diphenyl -lower alkyl -carbonyl group (Such as for example diphenylmethyl carbonyl , biphenyl ethyl carbonyl or

ルエチルカルボニルなどのジ-フェニル-C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル基など)、

(xxxvii)ベンゾイル基、

ベンゾイルオキシ基、

ベンゾイル-C<sub>1-6</sub> アルキル基、

ベンゾイル-C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、

ジ-ベンゾイル-C<sub>1-6</sub> アルキル基、

ジ-ベンゾイル-C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、

(xxxviii)フェノキシカルボニル基、

(xxxix)(モノまたはジ)フェニル-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、ジベンジルカルバモイル、ジフェネチルカルバモイル、ジフェニルプロピル-カルバモイルなどの(モノまたはジ)フェニル-C<sub>1-6</sub> アルキル-カルバモイル基など)、

N-(フェニル-低級アルキル)-N-(低級アルキル)-カルバモイル基(例えば、N-ベンジル-N-メチル-カルバモイル、N-フェネチル-N-メチル-カルバモイルなどのN-(フェニル-C<sub>1-6</sub> アルキル)-N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)-カルバモイル基など)、

(モノまたはジ)フェニル-低級アルケニル-カルバモイル基(例えば、フ(モノまたはジ)フェニル-C<sub>2-6</sub> アルケニル-カルバモイル基など)、

アミノ-C<sub>1-6</sub> アルキル-カルバモイル基、

モノ-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub> アルキル-カルバモイル基、

ジ-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub> アルキル-カルバモイル基、

(xxxx)フェニルカルバモイル基、

ナフチルカルバモイル基、

テトラヒドロナフチルカルバモイル基、

(xxxxi)フェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、フェニル-メチルカルボニルアミノ、フェニル-エチルカルボニルアミノなどのフェニル-C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルアミノなど)、

ジフェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、ジフェニル-メチルカルボニルアミノ、ジフェニル-エチルカルボニルアミノなどのジフェニル-C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルアミノなど)、

(xxxxii)フェニル-低級アルキルアミノ(例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルアミノなどのフェニル-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノなど)、

other diphenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbonyl group ),

(xxxvii ) benzoyl group ,

benzoyl oxy group ,

benzoyl -C<sub>1-6</sub>alkyl group ,

benzoyl -C<sub>1-6</sub>alkoxy group ,

di- benzoyl -C<sub>1-6</sub>alkyl group ,

di- benzoyl -C<sub>1-6</sub>alkoxy group ,

(xxxviii ) phenoxy carbonyl group ,

(xxxix )(mono or di ) phenyl -lower alkyl -carbamoyl group  
(Such as for example benzyl carbamoyl , phenethyl carbamoyl , dibenzyl carbamoyl , di phenethyl carbamoyl , biphenyl propyl -carbamoyl or other (mono or di ) phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl group ),

N- (phenyl -lower alkyl ) -N- (lower alkyl ) -carbamoyl group  
(for example N- benzyl -N- methyl -carbamoyl , N- phenethyl -N- methyl -carbamoyl or other N- (phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl ) -N- (C<sub>1-6</sub>alkyl ) such as -carbamoyl group ),

(mono or di ) phenyl -lower alkenyl -carbamoyl group (Such as for example [fu ] (mono or di ) phenyl -C<sub>2-6</sub>alkenyl -carbamoyl group ),

amino -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl group ,

mono C<sub>1-6</sub>alkyl amino -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl group ,

di- C<sub>1-6</sub>alkyl amino -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl group ,

(xxxx ) phenyl carbamoyl group ,

naphthyl carbamoyl group ,

tetrahydro naphthyl carbamoyl group ,

(xxxxi ) phenyl -lower alkyl -carbonyl amino group (Such as for example phenyl -methyl carbonyl amino , phenyl -ethyl carbonyl amino or other phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbonyl amino ),

biphenyl -lower alkyl -carbonyl amino group (Such as for example biphenyl -methyl carbonyl amino , biphenyl -ethyl carbonyl amino or other biphenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbonyl amino ),

(xxxxii ) phenyl -lower alkyl amino (Such as for example phenyl -methylamino , phenyl -ethylamino or other phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl amino ),

フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、

フェニルアミノ、

(xxxxiii) フェニル-低級アルキルスルホニル基(例えば、フェニル-メチルスルホニル、フェニル-エチルスルホニルなどのフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基など)、

フェニルスルホニル-低級アルキル基(例えば、フェニルスルホニル-メチル、フェニルスルホニル-エチルなどのフェニルスルホニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基など)、

(xxxxiv) フェニルスルホニル基、

フェニルスルフィニル基、

(xxxxv) フェニル-低級アルキルスルフィニル基(例えば、フェニル-メチルスルフィニル、フェニル-エチルスルフィニルなどのフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基など)、

(xxxxvi) フェニル-低級アルキルスルホニルアミノ基(例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノなどのフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基など)、

(xxxxvii) フェニルスルホニルアミノ基、

(xxxxviii) C<sub>1-4</sub>アルキル-カルボニル、

カルボニル-C<sub>1-4</sub>アルキル、

カルボニル、

カルボニルオキシ、

カルボニルアミノ、

カルバモイル、

C<sub>1-4</sub>アルキレンアミノ、

C<sub>1-4</sub>アルキレンオキシ、

C<sub>1-4</sub>アルキレンチオ、

C<sub>1-4</sub>アルキレンなどを介して結合していくよい「複素環基」(例、環 A で示される「置換されていてよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてよい複素環基」における「複素環基」と同様なものなど; 好ましくは、ピリジル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリルなどの 5 ないし 6 員の複素環基など)、

(xxxxix) 低級(C<sub>1-4</sub>)アルキレンを介して結合していくよい「置換されていてよいチオール基」(例、環 A で示される「置換されていてよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてよいチオール基」と同様なものなど)および(xxxx

phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl amino -C<sub>1-6</sub>alkyl ,

phenylamino ,

(xxxxiii) phenyl -lower alkyl sulfonyl group (Such as for example phenyl -methyl sulfonyl , phenyl -ethyl sulfonyl or other phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl sulfonyl group ),

phenyl sulfonyl -lower alkyl group (Such as for example phenyl sulfonyl -methyl , phenyl sulfonyl -ethyl or other phenyl sulfonyl -C<sub>1-6</sub>alkyl group ),

(xxxxiv) phenyl sulfonyl group ,

phenyl-sulfinyl group ,

(xxxxv) phenyl -lower alkyl sulfinyl group (Such as for example phenyl -methyl sulfinyl , phenyl -ethyl sulfinyl or other phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl sulfinyl group ),

(xxxxvi) phenyl -lower alkyl sulfonyl amino group (Such as for example phenyl -methyl sulfonyl amino , phenyl -ethyl sulfonyl amino or other phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl sulfonyl amino group ),

(xxxxvii) phenyl sulfonyl amino group ,

(xxxxviii) C<sub>1-4</sub>alkyl -carbonyl ,

carbonyl -C<sub>1-4</sub>alkyl ,

carbonyl ,

carbonyl oxy ,

carbonyl amino ,

carbamoyl ,

C<sub>1-4</sub>alkylene amino ,

C<sub>1-4</sub>alkylene oxy ,

C<sub>1-4</sub>alkylene thio ,

Through C<sub>1-4</sub>alkylene etc, it is possible to have connected, "heterocyclic group " (In "optionally substitutable heterocyclic group " such as example and as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A "heterocyclic group " with similar ones; such as heterocyclic group of preferably, pyridyl, thienyl, furil, tetrahydrofuryl or other 5 or 6 members),

Through (xxxxix) lower (C<sub>1-4</sub>) alkylene , it is possible to have connected, "optionally substitutable thiol group " (As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with example and ring A "optionally substitutable thiol group " with such as similar ones) and

x)低級( $C_{1-4}$ )アルキレンを介して結合していてもよい「置換されていてもよいヒドロキシ基」(例、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」と同様なものなど)

[該(vii)フェノキシ-低級( $C_{1-6}$ )アルコキシ基、(ix)フェノキシ-低級( $C_{1-6}$ )アルキルチオ基、(xxviii)フェニル基、(xxix)ナフチル基、(xxx)モノ-フェニル-低級アルキル基、モノ-フェニル-低級アルキルオキシ基、モノ-フェニル-低級( $C_{1-6}$ )アルキルオキシ-低級( $C_{1-6}$ )アルキル基、フェニル-低級アルケニル基、フェニル-低級( $C_{1-6}$ )アルキルオキシカルボニル、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、フェニル-C<sub>2-6</sub>アルケニル-カルボニル基、(xxxi)ジ-フェニル-低級アルキル基、ジ-フェニル-低級アルキルオキシ-低級( $C_{1-6}$ )アルキル基、(xxxii)モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基、(xxxiii)ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基、(xxxiv)フェノキシ基、フェニルチオ基、フェノキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニルチオ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、(xxxv)モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基、(xxxvi)ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基、(xxxvii)ベンゾイル基、ベンゾイルオキシ基、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ジ-ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ-ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(xxxviii)フェノキシカルボニル基、(xxxix)(モノまたはジ)フェニル-低級アルキル-カルバモイル基、N-(フェニル-低級アルキル)-N-(低級アルキル)-カルバモイル基、(モノまたはジ)フェニル-低級アルケニル-カルバモイル基、(モノまたはジ)フェニル-低級アルキル-カルバモイル基、(xxxx)フェニルカルバモイル基、ナフチルカルバモイル基、テトラヒドロナフチルカルバモイル基、(xxxxi)フェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基、ジフェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基、(xxxxii)フェニル-低級アルキルアミノ、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、フェニルアミノ、(xxxxiii)フェニル-低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル-低級アルキル基、(xxxxiv)フェニルスルホニル基、フェニルスルフィル基、(xxxxv)フェニル-低級アルキルスルフィル基、(xxxxvi)フェニル-低級アルキルスルホニルアミノ基、(xxxxvii)フェニルスルホニルアミノ基および(xxxxviii)複素環基は、更に、例えば、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC<sub>1-6</sub>アルキルなど)、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ)

through (xxxxx) lower ( $C<sub>1-4</sub>$ ) alkylene, it is possible to have connected, "optionally substitutable hydroxyl group" (As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with example and ring A "optionally substitutable hydroxyl group" with such as similar ones )

[said (vii) phenoxy -lower ( $C<sub>1-6</sub>$ ) alkoxy group, (ix) phenoxy -lower ( $C<sub>1-6</sub>$ ) alkyl thio group, (xxviii) phenyl group, (xxix) naphthyl group, (xxx) mono phenyl -lower alkyl group, mono phenyl -lower alkyloxy group, mono phenyl -lower ( $C<sub>1-6</sub>$ ) alkyl oxy -lower ( $C<sub>1-6</sub>$ ) alkyl group, phenyl -lower alkenyl group, phenyl -lower ( $C<sub>1-6</sub>$ ) alkyl oxycarbonyl, phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbonyl group, phenyl -C<sub>2-6</sub>alkenyl -carbonyl group, (xxxi) diphenyl -lower alkyl group, diphenyl -lower alkyloxy group, diphenyl -lower ( $C<sub>1-6</sub>$ ) alkyl oxy -lower ( $C<sub>1-6</sub>$ ) alkyl group, (xxxii) mono phenyl -lower alkyl -carbonyl oxy group, (xxxiii) diphenyl -lower alkyl -carbonyl oxy group, (xxxiv) phenoxy group, phenylthio group, phenoxy -C<sub>1-6</sub>alkyl group, phenylthio -C<sub>1-6</sub>alkyl group, (xxxv) mono phenyl -lower alkyl -carbonyl group, (xxxvi) diphenyl -lower alkyl -carbonyl group, (xxxvii) benzoyl group, benzoyl oxy group, benzoyl -C<sub>1-6</sub>alkoxy group, di-benzoyl -C<sub>1-6</sub>alkyl group, di-benzoyl -C<sub>1-6</sub>alkoxy group, (xxxviii) phenoxy carbonyl group, (xxxix) (mono or di) phenyl -lower alkyl -carbamoyl group, N-(phenyl -lower alkyl)-N-(lower alkyl) -carbamoyl group, (mono or di) phenyl -lower alkenyl -carbamoyl group, (mono or di) phenyl -lower alkyl -carbamoyl group, (xxxx) phenyl carbamoyl group, naphthyl carbamoyl group, tetrahydro naphthyl carbamoyl group, (xxxxi) phenyl -lower alkyl -carbonyl amino group, biphenyl -lower alkyl -carbonyl amino group, (xxxxii) phenyl -lower alkyl amino, phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl amino -C<sub>1-6</sub>alkyl, phenylamino, (xxxxiii) phenyl -lower alkyl sulfonyl group, phenyl sulfonyl -lower alkyl group, (xxxxiv) phenyl sulfonyl group, phenyl sulfonyl group, (xxxxv) phenyl -lower alkyl sulfonyl group, (xxxxvi) phenyl -lower alkyl sulfonyl amino group, (xxxxvii) phenyl sulfonyl amino group and (xxxxviii) heterocyclic group, furthermore, lower alkyl which for example halogenation is possible to be done (Such as for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl), the lower alkoxy which halogenation is possible to be done (Such as for example methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, s-butoxy, t-butoxy or other C<sub>1-6</sub>alkoxy), halogen atom (Such as for example fluoro, chloro, bromo, iodo), the hydroxy, benzyloxy, amino, mono lower alkyl amino (Such as for example methylamino, ethylamino, propyl amino or other mono C<sub>1-6</sub>

シ,sec-ブトキシ,tert-ブトキシなどのC<sub>1-6</sub>アルコキシなど)、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、アミノ、モノ-低級アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどのモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノなど)、ジ-低級アルキルアミノ(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノなど)、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル-カルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなどのC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルなど)、ベンゾイル、フェニルなどから選ばれた1乃至4個の置換基を有していてもよい。]

などがあげられる。

また、環Aで示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、それぞれ、C<sub>1-4</sub>アルキル-カルボニル、カルボニル-C<sub>1-4</sub>アルキル、カルボニル、カルボニルオキシ、カルボニルアミノ、カルバモイル、C<sub>1-4</sub>アルキレンアミノ、C<sub>1-4</sub>アルキレンオキシ、C<sub>1-4</sub>アルキレンチオ、C<sub>1-4</sub>アルキレンなどを介して結合していてもよい、置換されていてもよいカルバモイル基(例、-(C=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>[R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。]で表される基など)、置換されていてもよいスルファモイル基(例、-(SO<sub>2</sub>)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>[R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。]で表される基など)、置換されていてもよいアミノ基(例、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>[R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示すか、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。]で表される基など)などであってもよい。

6</sub>alkyl amino), di-lower alkyl amino (Such as for example dimethylamino, diethyl amino or other di-C<sub>1-6</sub>alkyl amino), lower alkyl-carbonyl which nitro, halogenation is possible to be done (Such as for example methyl carbonyl, ethyl carbonyl, butyl carbonyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl-carbonyl), optionally substituted ring of 1 to 4 which is chosen from benzoyl, phenyl etc are good.]

Such as is listed.

In addition, for example respectively, through C<sub>1-4</sub>alkyl-carbonyl, carbonyl-C<sub>1-4</sub>alkyl, carbonyl, carbonyl oxy, carbonyl amino, carbamoyl, C<sub>1-4</sub>alkylene amino, C<sub>1-4</sub>alkylene oxy, C<sub>1-4</sub>alkylene thio, C<sub>1-4</sub>alkylene etc, as the substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with ring A as substituent "hydrocarbon group" in "optionally substitutable hydrocarbon group" has been allowed to have possessed, it is possible to have connected, optionally substitutable carbamoyl group (Example, - is displayed with (C=O) NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> [R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup> show respective identical or different, hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group or optionally substitutable heterocyclic group, or the R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup> with nitrogen atom which it connects mutually and is adjacent may form optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group.) such as group which, optionally substitutable sulfamoyl group (Example, - is displayed with (SO<sub>2</sub>) NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> [R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup> show respective identical or different, hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group or optionally substitutable heterocyclic group, or the R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup> with nitrogen atom which it connects mutually and is adjacent may form optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group.) such as group which, it is good even with optionally substitutable amino group (Example, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> is displayed with [R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> show respective identical or different, hydrogen atom or optionally substitutable hydrocarbon group, or the R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> with nitrogen atom which it connects mutually and is adjacent may form optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group.) such as group which) etc.

前記式中、 $R^x$ および $R^y$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「炭化水素基」および「複素環基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「炭化水素基」および「複素環基」と同様なもののが挙げられる。

$R^x$ および $R^y$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「炭化水素基」および「複素環基」は、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

また、 $R^x$ および $R^y$ が互いに結合して隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、例えば、1 個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 乃至 3 個有っていてもよい 5 乃至 7員環状アミノ基(例えば、ピロリジノ, ピペリジノ, ピペラジノ, モルホリノ, チオモルホリノ(硫黄原子は酸化されていてもよい), など; また、該環状アミノ基は、ベンゼン環と縮合していてもよい)などが挙げられ、該「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などと同様なものなどが挙げられるが、なかでも、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C<sub>1-6</sub> アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の C<sub>7-10</sub> アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C<sub>6-10</sub> アリール等)、ホルミル、アルカノイル(例、アセチル等の C<sub>2-6</sub> アルカノイル等)等が好ましく用いられる。

前記式中、 $R^a$ および $R^b$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換

In aforementioned Formula, it is shown "optionally substitutable hydrocarbon group" and in "optionally substitutable heterocyclic group" with the R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup>, before as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with ring A which was inscribed "hydrocarbon group" and "heterocyclic group" as, "optionally substitutable hydrocarbon group" and in "optionally substitutable heterocyclic group", "hydrocarbon group" and "heterocyclic group" with you can list similar ones.

It is shown "optionally substitutable hydrocarbon group" and in "optionally substitutable heterocyclic group" with R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup>, it was illustrated as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with for example ring A as this substituent, (i) - you can list substituent etc of (xxxxviii) as substituent the "hydrocarbon group" to which "hydrocarbon group" and "heterocyclic group" optionally substituted ring is good to substitutable desired position, in "optionally substitutable hydrocarbon group" has been allowed to have possessed.

In addition, R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup> connecting mutually, with the nitrogen atom which is adjacent "optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group" which is formed in, heteroatom which other than nitrogen atom of for example 1 is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom child "nitrogen-containing heterocyclic group" as, 5 to 7-member ring amino group (benzene ring it is possible to condense for example pyrrolidino, piperidino, piperazino, morpholino, thiomorpholino (sulfur atom may be done oxidation), such as; and, the said cyclic amino group) etc which 1 to 3 it is possible to have possessed can list, as substituent said "nitrogen-containing heterocyclic group" has been allowed to have possessed, It was illustrated (i) - you can list similar ones to substituent etc of (xxxxviii) etc, as substituent "hydrocarbon group" in "optionally substitutable hydrocarbon group" has been allowed to have possessed as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with for example ring A, but, lower alkyl (Example and methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, pentyl, hexyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl etc), aralkyl (Example and benzyl, phenethyl or other C<sub>7-10</sub>aralkyl etc), aryl (Example and phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl or other C<sub>6-10</sub>aryl etc), it can use formyl, alkanoyl (Example and acetyl or other C<sub>2-6</sub>alkanoyl etc) etc desirably even among them.

In aforementioned Formula, in "optionally substitutable hydrocarbon group" which is shown with R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup>, in "optionally substitutable hydrocarbon group" before as substituent of "optionally substitutable

されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様なものが挙げられる。

$R^a$ および $R^b$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

また、 $R^a$ および $R^b$ が互いに結合して隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、例えば、1 個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 乃至 3 個有していてもよい 5 乃至 7 員環状アミノ基(例えば、ピロリジノ, ピペリジノ, ピペラジノ, モルホリノ, チオモルホリノ(硫黄原子は酸化されていてもよい), など; また、該環状アミノ基は、ベンゼン環と縮合していてもよい)などが挙げられ、該「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などと同様なものなどが挙げられるが、なかでも、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C<sub>1-6</sub> アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の C<sub>7-10</sub> アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C<sub>6-10</sub> アリール等)、ホルミル、アルカノイル(例、アセチル等の C<sub>2-6</sub> アルカノイル等)等が好ましく用いられる。

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」上の「炭化水素基」としては、メチル、エチルなどの C<sub>1-6</sub> アルキル等が好ましく、その置換基としては、ヒドロキシ基等が特に好ましく用いられる。

#### 【0007】

前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、1 乃至 5 個のハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)を有していてもよい低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル, sec-

pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed "hydrocarbon group " as, "hydrocarbon group " with you can list similarones.

It was illustrated as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with the for example ring A as this substituent , (i ) - you can list substituent etc of (xxxxviii ) as the substituent "hydrocarbon group " to which "hydrocarbon group " in "optionally substitutable hydrocarbon group " which is shown with R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> optionally substituted ring is good to substitutable desired position , in "optionally substitutable hydrocarbon group " has been allowed to have possessed.

In addition, R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> connecting mutually, with the nitrogen atom which is adjacent "optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group " which is formed in, heteroatom which other than nitrogen atom of for example 1 is chosen from nitrogen atom , oxygen atom and sulfur atom child "nitrogen-containing heterocyclic group "as, 5 to 7-member ring amino group (benzene ring it is possible to condense for example pyrrolidino , piperidino , piperazino , morpholino , thiomorpholino (sulfur atom may be done oxidation ), such as; and, the said cyclic amino group ) etc which 1 to 3 it is possible to have possessed canlist, as substituent said "nitrogen-containing heterocyclic group " has been allowed to have possessed, It was illustrated (i ) - you can list similar ones to substituent etc of(xxxxviii ) etc, as substituent "hydrocarbon group " in "optionally substitutable hydrocarbon group " has been allowed to have possessed as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with for example ring A , but, lower alkyl (Example and methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , t-butyl , pentyl , hexyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl etc), aralkyl (Example and benzyl , phenethyl or other C<sub>7-10</sub>aralkyl etc), aryl (Example and phenyl , 1-naphthyl , 2- naphthyl or other C<sub>6-10</sub>aryl etc), it can use formyl , alkanoyl (Example and acetyl or other C<sub>2-6</sub>alkanoyl etc) etc desirably even among them.

methyl , ethyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl etc is desirable on "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A "hydrocarbon group "as, especially can use hydroxyl group etc desirably as substituent .

#### 【0007】

Description above "halogenation lower alkyl group which is possible to be done" as, you can list lower alkyl group (Such as for example methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , s-butyl , t- butyl , pentyl , hexyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl group ) etc for example 1 to 5 has been allowed

ブチル,tert-ブチル,ペンチル,ヘキシルなどのC<sub>1-6</sub>アルキル基など)などがあげられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどがあげられる。

前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、1乃至5個のハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)を有していてもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどのC<sub>1-6</sub>アルコキシ基など)などがあげられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられる。

前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基」としては、例えば、1乃至5個のハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)を有していてもよい低級アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどのC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基など)などがあげられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどがあげられる。

#### 【0008】

環Aで示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チ

to have possessed halogen atom (Such as for example fluoro , chloro , bromo , iodo ), you can list methyl , chloromethyl , difluoromethyl , trichloromethyl , trifluoromethyl , ethyl , 2-bromoethyl , 2, 2, 2- trifluoroethyl , propyl , 3, 3, 3-trifluoropropyl group , isopropyl , butyl , 4, 4, 4- trifluoro butyl , isobutyl , s-butyl , t- butyl , pentyl , isopentyl , neopentyl , 5, 5, 5-trifluoro pentyl , hexyl , 6, 6, 6-trifluoro hexyl etc as embodiment .

Description above "halogenation lower alkoxy group which is possible to be done" as, you can list lower alkoxy group (Such as for example methoxy , ethoxy , propoxy , isopropoxy , n-butoxy , isobutoxy , s -butoxy , t- buoxy or other C<sub>1-6</sub>alkoxy group ) etc for example 1to 5 hasbeen allowed to have possessed halogen atom (Such as for example fluoro , chloro , bromo , iodo ), you can list for example methoxy , difluoro methoxy , trifluoromethoxy , ethoxy , 2, 2, 2-trifluoro ethoxy , n- propoxy , isopropoxy , n- buoxy , 4, 4, 4-trifluoro buoxy , isobutoxy , s -butoxy , pentyloxy , hexyloxy etc as embodiment .

Description above "halogenation lower alkyl thio group which is possible to be done" as, you can list lower alkyl thio group (Such as for example methylthio , ethyl thio , n- propyl thio , isopropyl thio , n- butyl thio , isobutyl thio , s-butyl thio , t- butyl thio or other C<sub>1-6</sub>alkyl thio group ) etc for example 1to 5 hasbeen allowed to have possessed halogen atom (Such as for example fluoro , chloro , bromo , iodo ), you can list methylthio , difluoromethyl thio , trifluoromethyl thio , ethyl thio , n- propyl thio , isopropyl thio , n- butyl thio , 4, 4, 4- trifluoro butyl thio , isobutyl thio , s-butyl thio , t- butyl thio , pentyl thio , hexylthio etc as embodiment .

#### [0008]

In "optionally substitutable heterocyclic group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A the at least one (preferably 1 to 4 , furthermore preferably 1 or 2 ) is included nonaromatic heterocyclic group (aliphatic heterocyclic group ) etc of heteroaromatic group , saturated or unsaturated which can list the heteroatom 1 through 3 kind (preferably 1 or 2 kinds ) which is chosen from oxygen atom , sulfur atom and nitrogen atom etc the configuration is done atom which (ring atom ) as for example ring system "heterocyclic group " as.

"heteroaromatic group " As, aromatic monocyclic

エニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等の8~16員(好ましくは8~12員)の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環)等が挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル(硫黄原子は酸化されてもよい)、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等、あるいは1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等が挙げられる。

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、環 A で示される

heterocyclic group , and for example benzofuranyl , isobenzofuranyl , benzo [b ] thienyl , indolyl , iso indolyl , 1H-indazolyl , benz indazolyl , benzo oxazolyl , 1, 2- benzo isooxazolyl , benzo thiazolyl , benzo pyranyl , 1, 2- benzo isothiazolyl , 1H-benzotriazolyl , quinolyl , isoquinolyl , cinnolinyl , quinazolinyl , quinoxaliny , phthalazinyl , naphthyridinyl , purinyl , bute jp9 dinyl , carbozolyl , ;al of for example furil , thienyl , pyrrolyl , oxazolyl , isooxazolyl , thiazolyl , isothiazolyl , imidazolyl , pyrazolyl , 1, 2, 3-oxadiazolyl , 1, 2, 4- oxadiazolyl , 1, 3, 4- oxadiazolyl , furazanyl , 1, 2, 3- thiadiazolyl , 1, 2, 4- thiadiazolyl , 1, 3, 4-thiadiazolyl , 1, 2, 3- triazolyl , 1, 2, 4- triazolyl , tetrazolyl , pyridyl , pyridazinyl , pyrimidinyl , pyrazinyl , triazinyl or other 5 or 6 members -carbolinyl , the;be-carbolinyl , the;ga-carbolinyl , acridinyl , phenoaxazinyl , phenothiazinyl , phenazinyl , phenoaxathiinyl , thianthrenyl , phenatrizinyl , [fenatororiniru ], you can list aromatic condensed heterocyclic group (aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 members which before preferably , were inscribed benzene ring and heterocycle or before is condensed same of aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 members which were inscribed or aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 members which before heterocycle , more preferably which heterocycle 2 which differs is condensed were inscribed benzene ring heterocycle which is condensed) etc of indolidinyl , pyrrolo {1 and 2 -b } pyridazinyl , pyrazolo {1 and 5 -a } pyridyl , imidazo {1 and 2 -a } pyridyl , imidazo {1 and 5 -a } pyridyl , imidazo {1 and 2 -b } pyridazinyl , imidazo {1 and 2 -a } pyrimidinyl , 1, 2, 4- triazolo {4 and 3 -a } pyridyl , 1, 2, 4- triazolo {4 and 3 -b } pyridazinyl or other 8~16 member (preferably 8~12 members ).

"nonaromatic heterocyclic group " As, for example oxiranyl , azetidinyl , oxetanyl , thietanyl , pyrrolidinyl , tetrahydrafuryl , thiolanyl , bipyridyl , tetrahydropyranyl , morpholinyl , thiomorpholinyl (sulfur atom may be done oxidation ), nonaromatic heterocyclic group (aliphatic heterocyclic group ) etc of saturated or unsaturated (preferably saturated ) of piperazinyl or other 3~8-member (preferably 5~6-member ),or 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro quinolyl , 1, 2, 3, 4- tetrahydroisoquinolyl jp9 jp11 or other way before nonaromatic heterocyclic group etc which saturated is done you can list double bond of one part or all of aromatic monocyclic heterocyclic group or aromatic condensed heterocyclic group which was inscribed.

As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with for example ring A as substituent of"optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A as substituent "heterocyclic group " in "optionally

「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

## [0009]

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよいアシル基」としては、例えば、式-(C=O)-R<sup>x</sup>、-(C=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-(C=S)R<sup>x</sup>、-(C=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>x</sup>、-S O<sub>2</sub>-R<sup>x</sup>、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-(C=O)O-R<sup>x</sup> または-(C=S)O-R<sup>x</sup>[R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>はそれぞれ同一または異なるて、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。]で表される基〔好ましくは、式-(C=O)-R<sup>x</sup>、-(C=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>x</sup>、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-(C=O)(C=O)O-R<sup>x</sup> または-(C=O)O-R<sup>x</sup> で表される基など;さらに好ましくは、式-(C=O)-R<sup>x</sup>で表される基など〕などがあげられる。

前記式中、R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。

また、R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> が互いに結合して隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、例えば、1 個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 乃至 3 個有していてもよい 5 乃至 7 員環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ(硫黄原子は酸化されていてもよい)、など;また、該環状アミノ基は、ベンゼン環と縮合していてもよい)などが挙げられ、該「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置

substitutable heterocyclic group " has been allowed to have possessed, you can list those etc which are similar to substituent "hydrocarbon group " in "optionally substitutable hydrocarbon group " has been allowed to have possessed.

## [0009]

As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A for example system - (C=O )-R<sup>x</sup>, -(C=O ) NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -(C=S ) R<sup>x</sup>, -(C=S ) NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -(C=O)(C=O)O-R<sup>x</sup> or - you can list the group {preferably , system - (C=O ) -R<sup>x</sup>, -(C=O ) NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -(C=O ) (C=O ) O-R<sup>x</sup> or - is displayed with (C=O ) O-R<sup>x</sup>; furthermore preferably , system - (C=O ) is displayed with-R<sup>x</sup> such as group which such as group which } etc which is displayed with (C=S ) O-R<sup>x</sup> [R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup> show respective identical or different , hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group or optionally substitutable heterocyclic group , or the R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup> with nitrogen atom which it connects mutually and is adjacent may form optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group . ] "optionally substitutable acyl group " as.

In aforementioned Formula, it is shown with R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup>, before as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed "optionally substitutable hydrocarbon group " and "optionally substitutable heterocyclic group " as, "optionally substitutable hydrocarbon group " and "optionally substitutable heterocyclic group " with you can list similar ones.

In addition, R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup> connecting mutually, with the nitrogen atom which is adjacent "optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group " which is formed in, heteroatom which other than nitrogen atom of for example 1 is chosen from nitrogen atom , oxygen atom and sulfur atom child "nitrogen-containing heterocyclic group "as, 5 to 7-member ring amino group (benzene ring it is possible to condense for example pyrrolidino , piperidino , piperazino , morpholino , thiomorpholino (sulfur atom may be done oxidation ), such as; and, the said cyclic amino group ) etc which 1 to 3 it is possible to have possessed can list, as substituent said "nitrogen-containing heterocyclic group " has been allowed to

換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様なものなどが挙げられるが、なかでも、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール等)、ホルミル、アルカノイル(例、アセチル等のC<sub>2-6</sub>アルカノイル等)等が好ましく用いられる。

## 【0010】

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、式-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>[R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示すか、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。]で表される基などがあげられる。

前記式中、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」と同様なものが挙げられる。

また、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> が互いに結合して隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、例えば、1 個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 乃至 3 個有していてもよい 5 乃至 7員環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ(硫黄原子は酸化されていてもよい)、サクシンイミドなど;また、該環状アミノ基は、ベンゼン環と縮合して、フタルイミドなどを形成していてもよい)などが挙げられ、該「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と

have possessed, As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with for example ring A you can list those etc which, are similar to substituent "hydrocarbon group " in "optionally substitutable hydrocarbon group " has been allowed to have possessed, but, lower alkyl (Example and methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , t-butyl , pentyl , hexyl or other C<sub>1- 6</sub>alkyl etc), aralkyl (Example and benzyl , phenethyl or other C<sub>7-10</sub>aralkyl etc), aryl (Example and phenyl , 1-naphthyl , 2- naphthyl or other C<sub>6-10</sub>aryl etc), it can use formyl , alkanoyl (Example and acetyl or other C<sub>2- 6</sub>alkanoyl etc) etc desirably even among them.

## [0010]

As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A for example system-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> you can list group etc which is displayed with [R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup>] show respective identical or different , hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group , or the R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> with nitrogen atom which it connects mutually and is adjacent may form optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group . ] "optionally substitutable amino group "as.

In aforementioned Formula, it is shown with R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup>, as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and "optionally substitutable acyl group " as, before "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and "optionally substitutable acyl group " with you can list similar ones.

In addition, R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> connecting mutually, with the nitrogen atom which is adjacent "optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group " which is formed in, heteroatom which other than nitrogen atom of for example 1 is chosen from nitrogen atom , oxygen atom and sulfur atom child "nitrogen-containing heterocyclic group " as, 5 to 7-member ring amino group (for example pyrrolidino , piperidino , piperazino , morpholino , thiomorpholino (sulfur atom may be done oxidation ), succinimide etc; and, said cyclic amino group , benzene ring condensing, may form phthalimide etc) etc which 1 to 3 it is possible to have possessed can list, as substituent said "nitrogen-containing heterocyclic group " has been allowed to have possessed, As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with for example ring A you can list those etc which, are similar to

同様なものが挙げられるが、なかでも、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C<sub>1-6</sub> アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の C<sub>7-10</sub> アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C<sub>6-10</sub> アリール等)、ホルミル、アルカノイル(例、アセチル等の C<sub>2-6</sub> アルカノイル等)等が好ましく用いられる。

## 【0011】

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、式-O-R°[R° は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す。]で表される基などがあげられる。

前記式中、R° で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」と同様なものが挙げられる。

ここで、「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii) の置換基などが挙げられる。

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」上の「ヒドロキシ基」の置換基としては、メチル、エチルなどの C<sub>1-6</sub> アルキル等が特に好ましく用いられる。

## 【0012】

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよいチオール基」、「置換されたスルフィニル基」および「置換されたスルホニル基」としては、それぞれ、式-S-R°[R° は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示

substituent "hydrocarbon group " in "optionally substitutable hydrocarbon group " has been allowed to have possessed, but, lower alkyl (Example and methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , t-butyl , pentyl , hexyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl etc), aralkyl (Example and benzyl , phenethyl or other C<sub>7-10</sub>aralkyl etc), aryl (Example and phenyl , 1-naphthyl , 2- naphthyl or other C<sub>6-10</sub>aryl etc), it can use formyl , alkanoyl (Example and acetyl or other C<sub>2-6</sub>alkanoyl etc) etc desirably even among them.

## [0011]

As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A for example system-O-R<sup>c</sup> you can list group etc which is displayed with [R<sup>c</sup> shows hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . ] "optionally substitutable hydroxyl group "as.

In aforementioned Formula, in it is shown "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and "optionally substitutable acyl group " with the R<sup>c</sup>, "hydrocarbon group ", as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed "heterocyclic group " and "acyl group " as, before "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and in "optionally substitutable acyl group " "hydrocarbon group ", "heterocyclic group " and "acyl group " with you can list similar ones.

It was illustrated (i) - you can list substituent etc of (xxxxviii) as the substituent "hydrocarbon group " to which here, "hydrocarbon group ", "heterocyclic group " and "acyl group " optionally substituted ring is good to the substitutable desired position , in "optionally substitutable hydrocarbon group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed as this substituent , before has been allowed to have possessed.

Especially it can use methyl , ethyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl etc desirably as substituent of "hydroxyl group " on "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A .

## [0012]

As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A "optionally substitutable thiol group ", group , system which respectively, formula -S-R<sup>c</sup> is displayed with [R<sup>c</sup> shows hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . ] "sulfinyl group which is

す。]で表される基、式-SO-R<sup>d</sup>[R<sup>d</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアシル基を示す。]で表される基および式-SO<sub>2</sub>-R<sup>d</sup>[R<sup>d</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアシル基を示す。]で表される基などがあげられる。

前記式中、R<sup>c</sup>またはR<sup>d</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」と同様なものが挙げられる。

ここで、「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

前記式中、R<sup>d</sup>で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」と同様なものが挙げられる。

環Aで示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基などが好ましく、なかでも、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアミノ基が好ましく、とりわけ、メチル、アミノなどが好ましく、特に、メチルが好ましく用いられる。

### 【0013】

前記式(I)または(I')中、環Bはさらに置換されていてもよい5ないし7員の含窒素複素環を示す。

すなわち、環Bは、置換基-X-Ar<sup>1</sup>-Rが結合する

substituted" and "sulfonyl group which is substituted" as, -SO-R<sup>d</sup> you can list group which is displayed with the [R<sup>d</sup> shows optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group , optionally substitutable hydroxyl group or optionally substitutable acyl group . ] and formula -SO<sub>2</sub>-R<sup>d</sup> group etc which is displayed with [R<sup>d</sup> shows optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group , optionally substitutable hydroxyl group or optionally substitutable acyl group . ].

In aforementioned Formula, it is shown "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and in "optionally substitutable acyl group " with the R<sup>c</sup> or R<sup>d</sup>, "hydrocarbon group ", as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with the ring A which was inscribed "heterocyclic group " and "acyl group " as, before "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and in "optionally substitutable acyl group ""hydrocarbon group ", "heterocyclic group " and "acyl group " with you can list similar ones.

It was illustrated (i) - you can list substituent etc of (xxxxviii) as the substituent "hydrocarbon group " to which here, "hydrocarbon group ", "heterocyclic group " and "acyl group " optionally substituted ring is good to the substitutable desired position , in "optionally substitutable hydrocarbon group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed as this substituent , before has been allowed to have possessed.

In aforementioned Formula, it is shown with R<sup>d</sup>, before as the substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed "optionally substitutable hydroxyl group " as, "optionally substitutable hydroxyl group " with you can list similar ones.

optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable amino group etc is desirable as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A , optionally substitutable C<sub>1-6</sub>alkyl group , optionally substitutable amino group is desirable even among them, especially, the methyl , amino etc is desirable, especially, can use methyl desirably.

### 【0013】

Aforementioned Formula (I) or in (I'), ring B furthermore shows nitrogen-containing heterocycle of optionally substitutable 5 to 7 member.

namely, ring B carbon atom 2 , of bridgehead portion of

炭素原子 1 個、ピリミジン環との橋頭部分の炭素原子 2 個、明示された窒素原子 1 個および Z で示される「置換されていてもよい 2 ないし 4 値の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基」を構成する炭素原子 1 ないし 3 個から構成される、5 ないし 7 個の含窒素複素環(構成原子は、窒素原子が 1 個であり、炭素原子は 4 ないし 6 個)を示し、明示された置換基-X-Ar<sup>1</sup>-R および Z で示される「置換されていてもよい 2 ないし 4 値の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基」における「2 ないし 4 値の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基」が有していてもよい置換基以外に、例えば、置換基-X-Ar<sup>1</sup>-R が結合する炭素原子または明示された窒素原子が置換可能な場合は、任意の置換基を有していてもよい。

環 B で示される「さらに置換されていてもよい 5 ないし 7 個の含窒素複素環」の「含窒素複素環」は、式(I)または(I')中に明示された置換基(—X-Ar<sup>1</sup>-R)以外の任意の置換基(Z で示される「置換されていてもよい 2 ないし 4 値の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基」における「2 ないし 4 値の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基」が有していてもよい置換基;ならびに、置換基-X-Ar<sup>1</sup>-R が結合する炭素原子または明示された窒素原子が有していてもよい置換基;の両者を含む)を置換可能な位置に任意の数有していてもよく、かかる置換基としては、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の「ピリミジン環」が有していてもよい置換基と同様なもの、オキソ基、チオキソ基などが挙げられるが、環 B で示される「さらに置換されていてもよい 5 ないし 7 個の含窒素複素環」の「含窒素複素環」において、式(I)または(I')中に明示された窒素原子に隣接する炭素原子は、オキソ基で置換されていないことが望ましい。

また、環 B で示される「さらに置換されていてもよい 5 ないし 7 個の含窒素複素環」の「含窒素複素環」において、式(I)または(I')中に明示された窒素原子は、置換基を有していることが好ましく、かかる置換基としては、置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、なかでも、3 級アミノ基(例、ジ置換されたアミノ基、ジ置換されたカルバモイル基、ジ置換されたスルファモイル基など)を含有する置換基で置換された炭化水素基など(好ましくは、ジ置換されたアミノ基、ジ置換されたカルバモイル基、ジ置換されたスルファモイル基などで置換された炭化水素基など)が好ましい。

carbon atom 1 , pyrimidine ring which substituent -X-Ar<sup>1</sup>-R connects configuration is done carbon atom 1 through 3 which configuration is done "C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain " which is shown with nitrogen atom 1 and Z which are stated clearly from,other than substituent "2 or C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of quaternary straight chain " in "C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain " which is shown with substituent -X-Ar<sup>1</sup>-R and Z which show nitrogen-containing heterocycle (As for constituent atom , nitrogen atom at 1, as for carbon atom 4 or 6 ) of 5 to 7 members, are stated clearly has been allowed to have possessed, carbon atom which for example substituent -X-Ar<sup>1</sup>-R connects or nitrogen atom which is stated clearly in case of substitutable , optionally substituted ring of option it is good.

Those which are similar to substituent "pyrimidine ring " of "optionally substitutable pyrimidine ring " which Formula (I) or substituent (carbon atom which substituent ; and substituent -X-Ar<sup>1</sup>-R "2 or C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of quaternary straight chain " in "C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain " being shown with Z has been allowed to have possessed connect or it includes both of substituent ; nitrogen atom which is stated clearly has been allowed to have possessed. ) of option other than substituent (-X-Ar<sup>1</sup>-R ) which is stated clearly in (I') quantity of option is possible to the substitutable position to have possessed "nitrogen-containing heterocycle " of "Furthermore nitrogen-containing heterocycle of optionally substitutable 5 to 7 member" which is shown with the ring B , as this substituent , with ring A is shown has been allowed to have possessed. You can list oxo group , thioxo basis etc, but Formula (I) or in nitrogen atom which is stated clearly in (I') as for adjacent carbon atom , unsubstituted thing is desirable with oxo group in "nitrogen-containing heterocycle " of "Furthermore nitrogen-containing heterocycle of optionally substitutable 5 to 7 member" which is shown with ring B .

In addition, Formula (I) or as for nitrogen atom which is stated clearly in (I'), it is desirable in "nitrogen-containing heterocycle " of "Furthermore nitrogen-containing heterocycle of optionally substitutable 5 to 7 member" which is shown with the ring B , to have possessed substituent , optionally substitutable hydrocarbon group is desirable as this substituent , (preferably , disubstituted amino group , disubstituted which is done carbamoyl group , disubstituted which is done isubstituted with sulfamoyl group etc which is done such as hydrocarbon group which ) such as hydrocarbon group which is substituted with substituent which contains tertiary amino group (Example and disubstituted amino group , disubstituted which is done carbamoyl group ,

ましい。

前記式(I)または(I')中、Z は置換されていてもよい2ないし4価の直鎖状のC<sub>1-3</sub>炭化水素基を示す。

Z で示される「置換されていてもよい2ないし4価の直鎖状のC<sub>1-3</sub>炭化水素基」の「2ないし4価の直鎖状のC<sub>1-3</sub>炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、環Bで示される「さらに置換されていてもよい5ないし7員の含窒素複素環」の「含窒素複素環」における置換基と同様なものなどが挙げられる。

Z で示される「置換されていてもよい2ないし4価の直鎖状のC<sub>1-3</sub>炭化水素基」の「2ないし4価の直鎖状のC<sub>1-3</sub>炭化水素基」としては、例えば、(N)-CH<sub>2</sub>、(N)=CH-または(N)-CH=[(N)は環Bの窒素原子を示す]などの環Bが「さらに置換されていてもよい5員の含窒素複素環」を形成するC<sub>1</sub>炭化水素基;(N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH=CH-(N)-CH<sub>2</sub>-CH=または(N)=CH-CH=[(N)は環Bの窒素原子を示す]などの環Bが「さらに置換されていてもよい6員の含窒素複素環」を形成するC<sub>2</sub>炭化水素基;(N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-、(N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=、(N)=CH-CH=CH-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=または(N)-CH=CH-CH=[(N)は環Bの窒素原子を示す]などの環Bが「さらに置換されていてもよい7員の含窒素複素環」を形成するC<sub>3</sub>炭化水素基;などが挙げられる。

Z としては、置換されていてもよい2ないし3価の直鎖状のC<sub>1-3</sub>炭化水素基が好ましく、Z は置換されていてもよい2価の直鎖状のC<sub>1-3</sub>炭化水素基がより好ましく、なかでも、不飽和結合を含有しない基が好ましく用いられる。

#### 【0014】

前記式(I)または(I')中、X は置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレン、置換されていてもよいC<sub>2-4</sub>アルケニレン、-NR<sup>1</sup>-、-CO-、-S(O)m-、-O-、-NR<sup>1</sup>-CO-、-CO-NR<sup>1</sup>-、-NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-または-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-(mは0ないし2の整数を示し、R

disubstituted which is done is such as sulfamoyl group which ) is desirable even among them.

Aforementioned Formula (I) or in (I'), Z shows C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain .

You can list those etc which are similar to substituent in "nitrogen-containing heterocycle " of the "Furthermore nitrogen-containing heterocycle of optionally substitutable 5 to 7 member" which is shown with ring B as substituent "2 or C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of quaternary straight chain " of "C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain " which is shown with Z has been allowed to have possessed.

"C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain " which is shown with Z "2 or C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of quaternary straight chain " as, for example (N ) -CH<sub>2</sub>-、(N ) =CH- or (N ) -CH= C<sub>1</sub>hydrocarbon group ; where { (N ) shows nitrogen atom of ring B } or other ring B forms "Furthermore nitrogen-containing heterocycle of optionally substitutable 5-member " (N ) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N ) =CH-CH<sub>2</sub>-、(N ) -CH=CH- (N ) -CH<sub>2</sub>-CH= or (N ) =CH-CH= C<sub>2</sub>hydrocarbon group ; where { (N ) shows nitrogen atom of ring B } or other ring B forms "Furthermore nitrogen-containing heterocycle of optionally substitutable 6-member " (N ) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N ) =CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N ) -CH=CH-CH<sub>2</sub>-、(N ) -CH<sub>2</sub>-CH=CH-、(N ) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=、(N ) =CH-CH=CH-、(N ) =CH-CH<sub>2</sub>-CH= or (N ) =CH=CH-CH= you can list C<sub>3</sub>hydrocarbon group ; etc where { (N ) shows nitrogen atom of ring B } or other ring B forms "Furthermore nitrogen-containing heterocycle of optionally substitutable 7-member ".

As Z, C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of straight chain of optionally substitutable 2 or trivalent isdesirable, Z C<sub>1-3</sub>hydrocarbon group of straight chain of optionally substitutable bivalent is moredesirable, can use basis which does not contain unsaturated bond desirably even among them.

#### 【0014】

Aforementioned Formula (I) or in (I'), X optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene , optionally substitutable C<sub>2-4</sub>alkenylene , -NR<sup>1</sup>-、-CO-、-S(O)m-、-O-、-NR<sup>1</sup>-CO-、-CO-NR<sup>1</sup>-、

<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)を示す。

前記した R<sup>1</sup> または R<sup>2</sup> で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」と同様なものが挙げられる。

ここで、「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii) の置換基などが挙げられる。

R<sup>1</sup> または R<sup>2</sup> としては、水素、アセチル、メシリなどが特に好ましく用いられる。

また、X で示される「置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン」および「置換されていてもよい C<sub>2-4</sub> アルケニレン」における「C<sub>1-4</sub> アルキレン」および「C<sub>2-4</sub> アルケニレン」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii) の置換基などが挙げられる。

なかでも、X としては、置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン、-NR<sup>1</sup>-、-O-、-CO-NR<sup>1</sup>-(R<sup>1</sup> は前記と同意義を示す)などが好ましく用いられる。

また、X は Ar<sup>1</sup> と結合して、X および Ar<sup>1</sup> の構成原子とともに 5 ないし 8 員環を形成していてもよい。

【0015】

-NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>- ,  
-NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>- or  
-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>- shows (m shows integer of 0 or 2, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> show the respective hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . ).

Before it is shown "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and in "optionally substitutable acyl group " with R<sup>1</sup> or R<sup>2</sup> which was inscribed, "hydrocarbon group ", as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed "heterocyclic group " and "acyl group " as, before "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and in the "optionally substitutable acyl group " "hydrocarbon group ", "heterocyclic group " and "acyl group " with you can list similar ones.

It was illustrated (i) - you can list substituent etc of (xxxxviii) as the substituent "hydrocarbon group " to which here, "hydrocarbon group ", "heterocyclic group " and "acyl group " optionally substituted ring is good to the substitutable desired position , in "optionally substitutable hydrocarbon group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed as this substituent , before has been allowed to have possessed.

As R<sup>1</sup> or R<sup>2</sup>, especially it can use hydrogen , acetyl , mesyl etc desirably.

In addition, in it is shown "optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene " and "optionally substitutable C<sub>2-4</sub>alkenylene " with X, it was illustrated (i) - you can list substituent etc of (xxxxviii) as substituent the "hydrocarbon group " to which "C<sub>1-4</sub>alkylene " and "C<sub>2-4</sub>alkenylene " optionally substituted ring is good to substitutable desired position , in "optionally substitutable hydrocarbon group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed as this substituent , before has been allowed to have possessed.

It can use optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene , -NR<sup>1</sup>- , -O-, -CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup> shows same meaning as description above. ) etc desirably even among them as X.

In addition, connecting with Ar<sup>1</sup>, with constituent atom of X and Ar<sup>1</sup> 5 or 8 -member ring it is possible to form X.

【0015】

前記式(I)または(I')中、 $\text{Ar}^1$  は R 以外に置換されてもよい芳香族炭化水素基または R 以外に置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、 $\text{Ar}^2$  は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す。

$\text{Ar}^1$  または  $\text{Ar}^2$  で示される「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」および「置換されていてもよい芳香族複素環基」における「芳香族炭化水素基」および「芳香族複素環基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

$\text{Ar}^1$  または  $\text{Ar}^2$  で示される「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレン等の  $C_{6-14}$  アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の  $C_{6-10}$  アリール基等が好ましく、特にフェニルが好ましく用いられる。

$\text{Ar}^1$  または  $\text{Ar}^2$  で示される「置換されていてもよい芳香族複素環基」における「芳香族複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種(好ましくは 1 ないし 2 種)を少なくとも 1 個(好ましくは 1 ないし 4 個、さらに好ましくは 1 ないし 2 個)含む芳香族複素環基等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノ

Aforementioned Formula (I) or in (I'),  $\text{Ar}^1$  other than the R shows optionally substitutable heteroaromatic group other than optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or R,  $\text{Ar}^2$  shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or optionally substitutable heteroaromatic group.

It is shown "optionally substitutable aromatic hydrocarbon group" and in "optionally substitutable heteroaromatic group" with  $\text{Ar}^1$  or  $\text{Ar}^2$ , it was illustrated (i) - you can list substituent etc of (xxxxviii) as substituent the "hydrocarbon group" to which "aromatic hydrocarbon group" and "heteroaromatic group" optionally substituted ring is good to substitutable desired position, in "optionally substitutable hydrocarbon group" as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with ring A which was inscribed as this substituent, before has been allowed to have possessed.

In "optionally substitutable aromatic hydrocarbon group" which is shown with  $\text{Ar}^1$  or  $\text{Ar}^2$  you can list the monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon hydrogen group "aromatic hydrocarbon group" as, for example phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthylenyl or other  $C_{6-14}$  aryl group etc is desirable, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl or other  $C_{6-10}$  aryl group etc is undesirable even among them, can use especially phenyl desirably.

Is chosen from  $\text{Ar}^1$  or in "optionally substitutable heteroaromatic group" which is shown with  $\text{Ar}^2$  "heteroaromatic group" as, configuration is done atom which (ring atom) as for example ring system, oxygen atom, sulfur atom and nitrogen atom etc at least one (preferably 1 to 4, furthermore preferably 1 or 2) is included heteroaromatic group etc which can list heteroatom 1 through 3 kind (preferably 1 or 2 kinds) which.

said "heteroaromatic group" as, aromatic monocyclic heterocyclic group, and for example benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzo [b] thienyl, indolyl, iso indolyl, 1H-indazolyl, benz indazolyl, benzo oxazolyl, 1, 2-benzo isooxazolyl, benzo thiazolyl, benzo pyranyl, 1, 2-benzo isothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, purinyl, bute jp9 dinyl, di benzofuranyl, carbozolyl, as of for example furil, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1, 2, 3-oxadiazolyl, 1, 2, 4-oxadiazolyl, 1, 3, 4-oxadiazolyl, furazanyl, 1, 2, 3-thiadiazolyl, 1, 2, 4-thiadiazolyl, 1, 3, 4-thiadiazolyl, 1, 2, 3-triazolyl, 1, 2, 4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl or other 5 or 6 members-carbolinyl, the;be-carbolinyl, the;ga-carbolinyl, acridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathiinyl,

キサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等の8~16員(好ましくは8~12員)の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なる複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環)等が挙げられる。

$Ar^1$ としては、R以外に置換されていてもよいフェニル基、R以外に置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環基などが好ましく、なかでも、R以外に置換されていてもよいフェニル基などが好ましく用いられる。

$Ar^1$ の置換基のとしては、フェニル基などが特に好ましく用いられる。

$Ar^2$ としては、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環基などが好ましく、なかでも、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいオキサゾリル基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいチアゾリル基、置換されていてもよいフリル基などが好ましく用いられる。

$Ar^2$ の置換基のとしては、フェニル基などが特に好ましく用いられる。

#### [0016]

前記式(I)または(I')中、Rは水素原子または-Y-Ar<sup>2</sup>(Yは結合手または直鎖部分を構成する原子の数が1~6のスペーサーを示し、Ar<sup>2</sup>は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す)を示し、Rとしては-Y-Ar<sup>2</sup>(YおよびAr<sup>2</sup>は前記と同意義を示す)が好ましい。

前記式(I)または(I')中、Yは結合手または直鎖部分を構成する原子の数が1~6のスペーサーを示す。

thianthrenyl, phenatrizinyl, [fenatororiniru], you can list aromatic condensed heterocyclic group (aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 members which before preferably, were inscribed benzene ring and heterocycle or before is condensed same of aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 members which were inscribed or aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 members which before heterocycle, more preferably which heterocycle 2 which differs is condensed were inscribed benzene ring heterocycle which is condensed) etc of indolidinyl, pyrrolo{1 and 2-b}pyridazinyl, pyrazolo{1 and 5-a}pyridyl, imidazo{1 and 2-a}pyridyl, imidazo{1 and 5-a}pyridyl, imidazo{1 and 2-b}pyridazinyl, imidazo{1 and 2-a}pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo{4 and 3-a}pyridyl, 1,2,4-triazolo{4,3-b}pyridazinyl or other 8~16 member (preferably 8~12 members).

As  $Ar^{sup>1}$ , other than R heteroaromatic group etc of optionally substitutable 5 or 6 members isdesirable other than optionally substitutable phenyl group, R, even among them, can use optionally substitutable phenyl group etcdesirably other than R.

As substituent of  $Ar^{sup>1}$ , especially it can use phenyl group etcdesirably.

As  $Ar^{sup>2}$ , heteroaromatic group etc of optionally substitutable phenyl group, optionally substitutable 5 or 6 members is desirable, can use the optionally substitutable phenyl group, optionally substitutable oxazolyl group, optionally substitutable thienyl group, optionally substitutable thiazolyl group, optionally substitutable furyl group etc desirably even among them.

As substituent of  $Ar^{sup>2}$ , especially it can use phenyl group etcdesirably.

#### [0016]

Aforementioned Formula (I) or in (I'), R hydrogen atom or-Y-Ar<sup>2</sup> shows (As for Y quantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1~6, Ar<sup>2</sup> shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or the optionally substitutable heteroaromatic group.), -Y-Ar<sup>2</sup> (Y and Ar<sup>2</sup> show same meaning as description above.) is desirable as R.

Aforementioned Formula (I) or in (I'), as for Y thequantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1~6.

Y で示される「直鎖部分を構成する原子数が 1~6 のスペーサー」としては、

(1)-(CH<sub>2</sub>)<sub>f1</sub>-(f1 は 1~6 の整数を示す。)、

(2)-(CH<sub>2</sub>)<sub>g1</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>g2</sub>-(g1 および g2 は同一または異なる 0~4 の整数(好ましくは、一方が 0 であり、他方が 0~4 の整数である)を示す。X<sup>1</sup> は置換されていてもよい二価の環状基、-NR<sup>3</sup>-、-CO-、-S(O)m-、-O-、-NR<sup>3</sup>-CO-、-CO-NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>3</sup>-C O-NR<sup>4</sup>-、-NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub> または-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>-(m は 0 ないし 2 の整数を示し、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)を示す。但し、X<sup>1</sup> が直鎖部分において占める原子数、g1 および g2 の和は 1~6 である。)、

(3)-(CH<sub>2</sub>)<sub>h1</sub>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h2</sub>-X<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h3</sub>-(h1,h2 および h3 は同一または異なる 0~2 の整数を示す。X<sup>2</sup> および X<sup>3</sup> はそれぞれ置換されていてもよい二価の環状基、-NR<sup>3</sup>-、-CO-、-S(O)m-、-O-、-NR<sup>3</sup>-CO-、-CO-NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-、-NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub> または-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>-(m は 0 ないし 2 の整数を示し、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)を示す。但し、X<sup>2</sup> が直鎖部分において占める原子数、X<sup>3</sup> が直鎖部分において占める原子数、h1,h2 および h3 の和は 1~6 である。)などの 2 倍の基および一部の飽和結合が不飽和結合に変換された 2 倍の基などの直鎖部分を構成する原子数が 1 ないし 6 個である 2 倍の基が挙げられる。

ここで、スペーサーを構成するメチレン部分は、同一または異なる、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

It is shown with Y, "number of atoms which straight chain portion configuration is done spacer 1 - 6" as,

(1) - (CH<sub>2</sub>)<sub>f1</sub> <sub>f1</sub>- (f1 shows integer 1 - 6. ),

(2) - (CH<sub>2</sub>)<sub>g1</sub> <sub>g1</sub>-X<sup>1</sup><sup>1</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>g2</sub> <sub>g2</sub>- (g1 and g2 show integer (preferably, one side 0, other is integer 0 - 4.) of identical or different 0~4. X<sup>1</sup><sup>1</sup> cyclic group , -NR<sup>3</sup>-CO-, -S(O)m-, -O-, -NR<sup>3</sup>-CO-, -CO-NR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>- of optionally substitutable divalent or -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- shows (m shows integer of 0 or 2, R<sup>3</sup><sup>3</sup> and R<sup>4</sup><sup>4</sup> show the respective hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . ). However, X<sup>1</sup><sup>1</sup> sum total of number of atoms , g1 and g2 which are occupied in straight chain portion is 1 - 6. ),

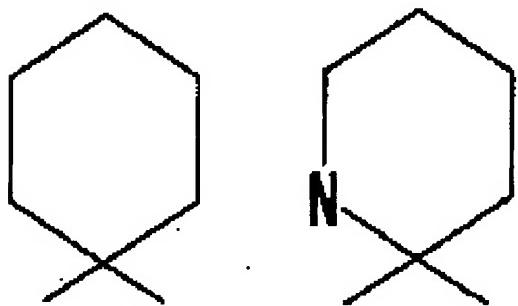
(3) - configuration is done number of atoms which 1 through 6 bivalent group which is canlist bivalent group or other straight chain portion where (CH<sub>2</sub>)<sub>h1</sub> <sub>h1</sub>-X<sup>2</sup><sup>2</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>h2</sub> <sub>h2</sub>-X<sup>3</sup><sup>3</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>h3</sub> <sub>h3</sub>- (h1, h2 and h3 show integer of identical or different 0~2. X<sup>2</sup><sup>2</sup> and X<sup>3</sup><sup>3</sup> cyclic group , -NR<sup>3</sup>-CO-, -CO-NR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>- of respective optionally substitutable divalent or -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- shows (m shows integer of 0 or 2, R<sup>3</sup><sup>3</sup> and R<sup>4</sup><sup>4</sup> show the respective hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . ). However, X<sup>2</sup><sup>2</sup> number of atoms , X<sup>3</sup><sup>3</sup> which is occupied in straight chain portion sum total of number of atoms , h1, h2 and h3 which are occupied in straight chain portion is 1 - 6. ) or other bivalent group and saturated connection of part are converted to unsaturated bond .

It was illustrated as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with the ring A which before for example was inscribed as this substituent , (i) - you canlist substituent etc of (xxxxviii) as substituent "hydrocarbon group " to which here, the methylene part amount which spacer configuration is done identical or different , optionally substituted ring is good, in "optionally substitutable hydrocarbon group " has been allowed to have

前記した  $X^1$ 、 $X^2$  および  $X^3$  で示される「置換されてもよい二価の環状基」における「二価の環状基」としては、二価の環状炭化水素基〔例、環 A で示される「置換されてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されてもよい炭化水素基〕における「炭化水素基」として例示された脂環式炭化水素基(非芳香族環状炭化水素基)、アリール基(芳香族炭化水素基)等における炭素原子から水素原子 1 個を取り除いて形成される基など]、二価の複素環基〔例、環 A で示される「置換されてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されてもよい複素環基〕における「複素環基〕における何れかの炭素原子または窒素原子から水素原子 1 個を取り除いて形成される基など〕などが挙げられる。

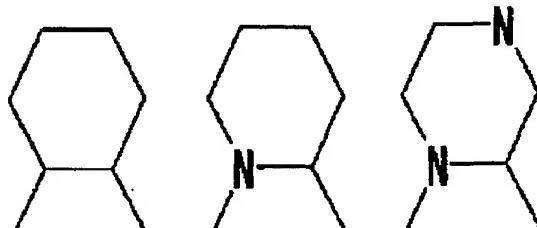
ここで、Y で示される「直鎖部分を構成する原子数が 1~6 のスペーサー」において該「二価の環状基」が占める原子数は、一方の結合手を有する原子から他方の結合手を有する原子に至るまでの数が最小となるようにカウントするものとし、例えば、

【化 17】



のような結合様式の場合は原子数を 1 としてカウントし、

【化 18】



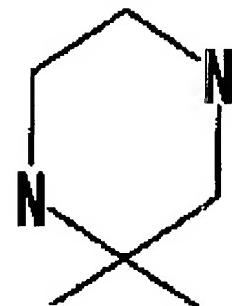
のような結合様式の場合は原子数を 2 としてカ

possessed.

Before in "cyclic group of optionally substitutable divalent " which is shown with  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$  and  $X^{<sup>3</sup>}$  which were inscribed, cyclic hydrocarbon group of divalent {In "optionally substitutable hydrocarbon group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with example and the ring A alicyclic hydrocarbon group which was illustrated "hydrocarbon group " as (nonaromatic ring hydrocarbon group ), removing hydrogen atom 1 from carbon atom in aryl group (aromatic hydrocarbon group ) etc, is formed such as basis which }, you can list heterocyclic group {As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with example and ring A removing hydrogen atom 1 from either carbon atom or nitrogen atom child in "heterocyclic group " in "optionally substitutable heterocyclic group " is formed such as basis which }etc of divalent "cyclic group of divalent " as.

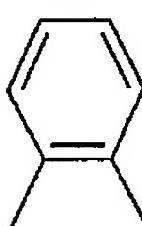
Here, as for number of atoms which said "cyclic group of divalent " occupies in "number of atoms which straight chain portion configuration is done spacer 1 - 6" which is shown with Y, until atom which possesses bond of the other from atom which possesses on one hand bond in order number to become minimum count we do, for example

[Chemical Formula 17]



In case of bonding mode a way with number of atoms as 1 counting,

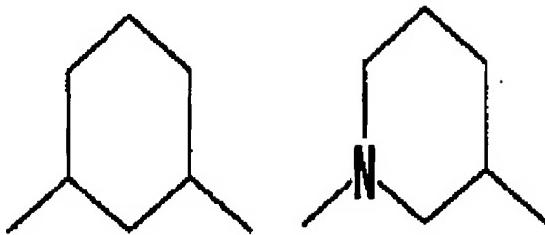
[Chemical Formula 18]



In case of bonding mode a way with number of atoms as 2

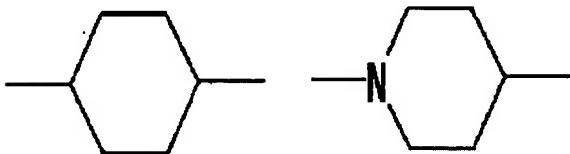
ウントし、

【化 19】



のような結合様式の場合は原子数を 3 としてカウントし、

【化 20】



のような結合様式の場合は原子数を 4 としてカウントするものとする。

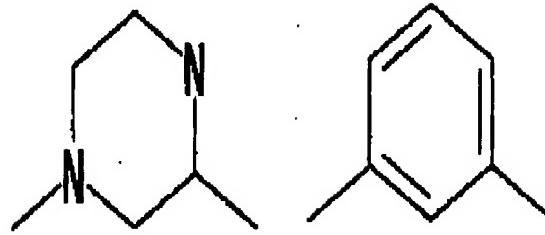
$X^1$ 、 $X^2$  および  $X^3$  で示される「置換されていてもよい二価の環状基」における「二価の環状基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)～(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

前記した  $R^3$  または  $R^4$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」と同様なものが挙げられる。

ここで、「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい

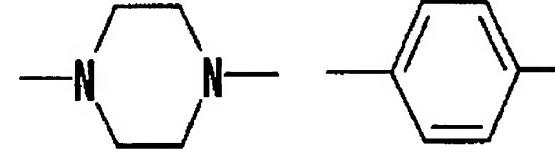
counting,

[Chemical Formula 19 ]



In case of bonding mode a way with number of atoms as 3 counting,

[Chemical Formula 20 ]



In case of bonding mode a way count we do with number of atoms as 4.

It was illustrated (i ) - you can list substituent etc of (xxxxviii ) as the substituent "hydrocarbon group " to which "cyclic group of divalent " in "cyclic group of optionally substitutable divalent " being shown with  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$  and  $X^{<sup>3</sup>}$  optionally substituted ring is good to substitutable desired position , in "optionally substitutable hydrocarbon group " as substituent of"optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which you inscribed as this substituent , before has been allowed to have possessed.

Before it is shown "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and in "optionally substitutable acyl group " with  $R^{<sup>3</sup>}$  or  $R^{<sup>4</sup>}$  which was inscribed, "hydrocarbon group ", as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed "heterocyclic group " and "acyl group " as, before "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and in the"optionally substitutable acyl group " "hydrocarbon group ", "heterocyclic group " and "acyl group " with you can list similar ones.

It was illustrated (i ) - you can list substituent etc of (xxxxviii ) as the substituent "hydrocarbon group " to which here, "hydrocarbon group ", "heterocyclic group " and "acyl group " optionally substituted ring is good to the substitutable desired position , in "optionally substitutable hydrocarbon

炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

なかでも、Yとしては、結合手、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン(好ましくは、置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレン)、置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニレン(好ましくは、置換されていてもよいC<sub>2-4</sub>アルケニレン)、-O-、-S-、-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CO-NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>3</sup>-CO-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>-(R<sup>3</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)などが好ましく、とりわけ、-O-、-S-、-OCH<sub>2</sub>-などが好ましく用いられる。

前記した「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン」および「置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニレン」における「C<sub>1-6</sub>アルキレン」および「C<sub>2-6</sub>アルケニレン」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

また、YはAr<sup>1</sup>と結合して、YおよびAr<sup>1</sup>の構成原子とともに5ないし8員環を形成していてもよく、YはAr<sup>2</sup>と結合して、YおよびAr<sup>2</sup>の構成原子とともに5ないし8員環を形成していてもよい。

さらに、Ar<sup>1</sup>とAr<sup>2</sup>は結合して、Ar<sup>1</sup>、YおよびAr<sup>2</sup>の構成原子とともに5ないし8員環を形成していてもよい。

#### [0017]

式(I)で表される化合物またはその塩[以下、化合物(I)と称することがある]のなかでも、式(I')

#### 【化21】

group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed as this substituent , before has been allowed to have possessed.

bond , optionally substitutable C<sub>1- 6</sub>alkylene (preferably , optionally substitutable C<sub>1- 4</sub>alkylene ), optionally substitutable C<sub>2- 6</sub>alkenylene (preferably , optionally substitutable C<sub>2- 4</sub>alkenylene ), -O-, -S-, -O-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-S-, -CO-NR<sup>3</sup>- , -NR<sup>3</sup>-CO-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- , -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>-(R<sup>3</sup> shows hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . ) etc is desirable even amongthem as Y, especially, can use -O-, -S-, -OCH<sub>2</sub>- etc desirably.

Before you inscribed "optionally substitutable C<sub>1- 6</sub>alkylene " and in "optionally substitutable C<sub>2- 6</sub>alkenylene ", it was illustrated (i ) - you canlist substituent etc of (xxxxviii ) as substituent "hydrocarbon group " to which "C<sub>1- 6</sub>alkylene " and the"C<sub>2- 6</sub>alkenylene " optionally substituted ring is good to substitutable desired position , in "optionally substitutable hydrocarbon group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring "which is shown with ring A which was inscribed as this substituent ,before has been allowed to have possessed.

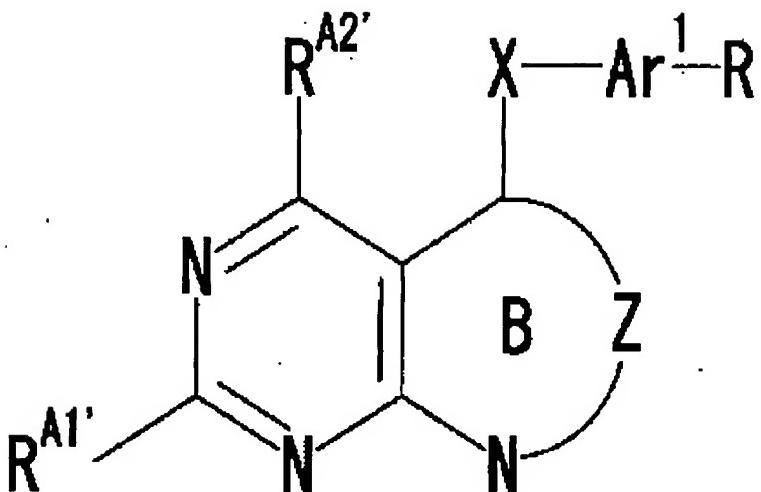
In addition, connecting with Ar<sup>1</sup>, with constituent atom of Y and Ar<sup>1</sup> 5 or 8 -member ring it is possible to form Y,connecting with Ar<sup>2</sup>, with constituent atom of Y and Ar<sup>2</sup> 5or 8 -member ring to form Y it is possible.

Furthermore, connecting, with constituent atom of Ar<sup>1</sup>, Y and Ar<sup>2</sup> 5or 8 -member ring it is possible to form Ar<sup>1</sup> and Ar<sup>2</sup>.

#### [0017]

Even in compound or its salt {Below, compound (I ) with times when it names it is } which is displayed with Formula (I ), Formula (I'&apos; )

[Chemical Formula 21 ]

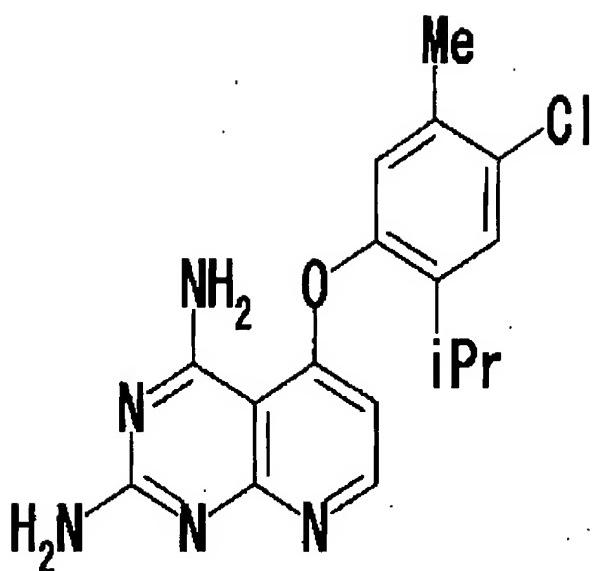


[式中、R<sup>A1'</sup>は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>A2'</sup>は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基を示し(好ましくは、R<sup>A1'</sup>が水素原子のとき、R<sup>A2'</sup>はアミノ基でない)、Zは置換されていてもよい2ないし4価の直鎖状のC<sub>1-3</sub>炭化水素基を示し、環Bはさらに置換されていてもよく、Xは置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレン、置換されていてもよいC<sub>2-4</sub>アルケニレン、-NR<sup>1</sup>-、-CO-、-S(O)m-、-O-、-N R<sup>1</sup>-CO-、-CO-NR<sup>1</sup>-、-NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-または-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-(mは0ないし2の整数を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシリル基を示す)を示し、Ar<sup>1</sup>はR以外に置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはR以外に置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、Rは水素原子または-Y-Ar<sup>2</sup>(Yは結合手または直鎖部分を構成する原子の数が1~6のスペーサーを示し、Ar<sup>2</sup>は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す)を示す。]で表される化合物(好ましくは、)

compound which is displayed with {In Formula,  
R<sup>A1'</sup> hydrogen atom , halogen atom , optionally  
substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable  
hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , sulfinyl  
group , which is substituted to show sulfonyl group or  
optionally substitutable amino group which is substituted,  
R<sup>A2'</sup> hydrogen atom , halogen atom , optionally  
substitutable hydrocarbon group , hydroxyl group , optionally  
substitutable thiol group , which is substituted sulfinyl group ,  
which is substituted to show sulfonyl group or optionally  
substitutable amino group which is substituted and (When  
preferably , R<sup>A1'</sup> is hydrogen atom ,  
R<sup>A2'</sup> is not amino group . ), Z to show C<sub>1-3</sub>  
hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or  
quaternary straight chain , as for ring B furthermore as for  
optionally substitutable , X optionally substitutable C<sub>1-4</sub>  
alkylene , optionally substitutable C<sub>2-4</sub>  
alkenylene , -NR<sup>1</sup>- , -CO- , -S(O)m- ,  
-O- , -NR<sup>1</sup>-CO- , -CO-NR<sup>1</sup>- , -NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>- ,  
-NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-(m shows integer of 0  
or 2, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> show the respective  
hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group ,  
optionally substitutable heterocyclic group or optionally  
substitutable acyl group . ) showing, Ar<sup>1</sup> other  
than R shows optionally substitutable heteroaromatic group  
other than optionally substitutable aromatic hydrocarbon  
group or R, R hydrogen atom or -Y-Ar<sup>2</sup> shows  
(As for Y quantity of atom which bond or straight chain  
portion configuration is done shows spacer 1 - 6,  
Ar<sup>2</sup> shows optionally substitutable aromatic  
hydrocarbon group or the optionally substitutable  
heteroaromatic group . ) } (preferably , )

【化 22】

[Chemical Formula 22 ]

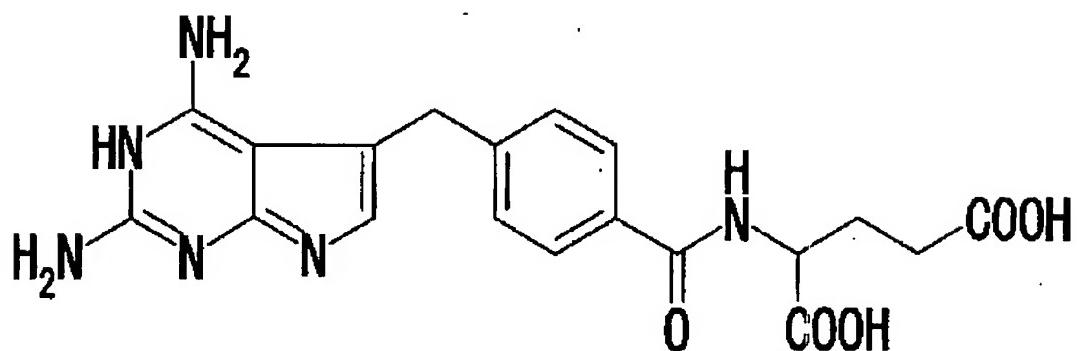


[式中、iPrはiso-プロピルを示し、Meはメチルを示す]、

【化23】

{In Formula, iPr shows iso-propyl , Me shows methyl }

[Chemical Formula 23 ]

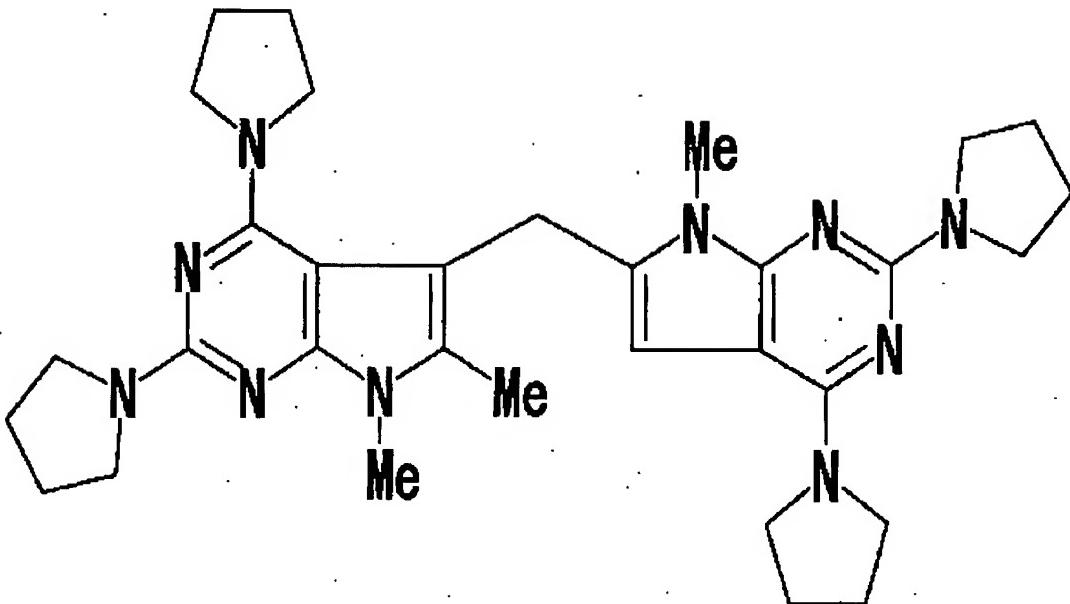


および

【化24】

And

[Chemical Formula 24 ]



[式中、Me はメチルを示す]を除く)またはその塩[以下、化合物(I')と称することがある]が好ましい。

前記式(I')中、R<sup>A1</sup>で示される「ハロゲン原子」、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されたスルフィニル基」、「置換されたスルホニル基」および「置換されていてもよいアミノ基」としては、R<sup>A1</sup>で示される「ハロゲン原子」、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されたスルフィニル基」、「置換されたスルホニル基」および「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものが挙げられ、R<sup>A2</sup>で示される「ハロゲン原子」、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されたスルフィニル基」、「置換されたスルホニル基」および「置換されていてもよいアミノ基」としては、R<sup>A2</sup>で示される「ハロゲン原子」、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されたスルフィニル基」、「置換されたスルホニル基」および「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものが挙げられ、R<sup>A2</sup>で示される「置換されたヒドロキシ基」としては、R<sup>A2</sup>で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」から無置換のヒドロキシ基を除いたものと同様のものが挙げられる。

R<sup>A1</sup>および R<sup>A2</sup>としては、何れかが置換されていてもよいアミノ基ではない場合が好ましく、両者

Excludes {In Formula, Me shows methyl }) or its salt  
{Below, compound (I\*) with times when it names it is } is desirable.

In aforementioned Formula (I'), it is shown with R<sup>A1</sup>, it is shown with R<sup>A1</sup>, "halogen atom", "optionally substitutable hydrocarbon group", "optionally substitutable hydroxyl group", "optionally substitutable thiol group", "sulfinyl group which is substituted", "sulfonyl group which is substituted" and "optionally substitutable amino group" as, "halogen atom", "optionally substitutable hydrocarbon group", "optionally substitutable hydroxyl group", "optionally substitutable thiol group", "sulfinyl group which is substituted", "sulfonyl group which is substituted" and "optionally substitutable amino group" with similar ones are listed, are shown with the R<sup>A2</sup> it is shown with R<sup>A2</sup>, "halogen atom", "optionally substitutable hydrocarbon group", "optionally substitutable thiol group", "sulfinyl group which is substituted", "sulfonyl group which is substituted" and "optionally substitutable amino group" as, "halogen atom", "optionally substitutable hydrocarbon group", "optionally substitutable thiol group", "sulfinyl group which is substituted" And "optionally substitutable amino group" with similar ones are listed, are shown with R<sup>A2</sup> you can list those which are similar to those which exclude unsubstituted hydroxyl group from "optionally substitutable hydroxyl group" which is shown with R<sup>A2</sup> "hydroxyl group which is substituted" as.

As R<sup>A1</sup> and R<sup>A2</sup>, when either is not optionally substitutable amino group it is undesirable, when

が置換されていてもよいアミノ基でない場合がより好ましい。

## 【0018】

化合物(I)としては、2,8-ジメチル-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;2-メチル-N-[2-[（フェニルスルファンイル）フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;(-)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド;N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド;3-[[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]メチル]ビペリジン-1-イル]メチル]安息香酸;2-メチル-N-[3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキソゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミドアゼピン-5-アミン;6-(3-クロロフェノキシ)-1-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミドアゼピン-5-イル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン;;などまたはこれらの塩等がとりわけ好ましく用いられる。]

## 【0019】

化合物(I)[ここで、化合物(I)は、化合物(I')を包含する]のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。

化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えは、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)、化合物(I)のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例えは、化合物(I)のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイ化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物(I)のカルボキシリル基がエステル化、アミド化

both is not optionally substitutable amino group it is more desirable.

## [0018]

compound (I ) as, 2 and 8 -dimethyl -N- [2 - (phenylthio ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amino ;2- methyl -N- [2 - [ (phenyl sulfanyl ) phenyl ] pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amino ;N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amino ;(-) -N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amino ;2- [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- (2 -morpholino ethyl ) acetamide ;N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) acetamide ;3- [[4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] methyl ] piperidine -1- yl ] methyl ] benzoic acid ;2- methyl -N- [3 - [ (5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] phenyl ] - 6, 7, 8 and 9 - [tetrahidoropirimidoazepin ] - 5 -amine ;6- (3 -chlorophenoxy ) - 1 - (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahidoropirimidoazepin ] - 5 -yl ) - 1 and 3 -dihydro benzimidazole -2- on ;, etc or it can use these salt etc especially desirably.]

## [0019]

As for prodrug of compound (I ) {Here, compound (I ) includes compound (I\* )}, under menses condition in in-vivo reaction oxidation , reduction and hydrolysis etc happen in compound , namely enzymatic which with such as enzyme is converted to compound (I ) withand stomach acid and it is compound where hydrolysis etc happens with the compound , stomach acid etc which changes in compound (I ) and changes in compound (I ).

As prodrug of compound (I ), amino group of compound (I ) to acylation , alkylation , phosphoric acid compound which is converted (amino group of for example compound (I ) eicosanoyl conversion, alanyl conversion, pentyl amino carbonylation , (5 -methyl -2- oxo -1, 3- dioxolene -4- yl ) methoxycarbonyl conversion, tetrahydrofuranyl conversion and pyrrolidyl methylated , pivaloyl oxy methylated , t- butylated is done such as the compound which ), hydroxyl group of compound (I ) acylation , alkylation , phosphoric acid conversion and to boric acid compound which is converted (hydroxyl group of for example compound (I ) acetylation , palmitoyl conversion, propanoyl conversion, pivaloyl conversion, succinyl conversion, fumaryl conversion, alanyl conversion and dimethylamino methyl carbonylation is done such as compound which ), or, the compound (carboxyl

された化合物(例えは、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。

これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また化合物(I)のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 卷分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件で化合物(I)に変化するものであってもよい。

#### 【0020】

化合物(I)の塩としては、薬理学的に許容しうる塩等が挙げられ、例えはトリフロロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えはトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

また、化合物(I)は水和物であってもよい。

化合物(I)の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えは、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。

#### 【0021】

化合物(I)は、自体公知の方法(例えは、カツリツキー(Katritzky,A.R.)、「コンプリヘンシブ ヘテロサイクリック ケミストリー」(COMPREHENSIVE HETEROCYCLIC CHEMISTRY) パーガモンプレス(PERGAMON PRESS)、1984 年、第 3 卷、57-156 頁などに記載の方法)又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

また、化合物(I)[なかでも、新規な構造を有する化合物(I')]、および、反応中間体として用いられる化合物(II-VI)は、例えは、以下に示す方法で

group of for example compound (I ) ethyl esterification , phenyl esterification , carboxymethyl esterification , dimethylamino methyl esterification , pivaloyl oxy methyl esterification , [etokishikaruboniruokishiechiruesuteru ] conversion and phthalidyl esterification , (5 -methyl -2 -oxo -1, 3 -dioxolene -4 -yl ) methyl esterification , cyclohexyloxy group carbonyl ethyl esterification , methyl amidation is done such as compound which ) etc which esterification , amidation is done you can list carboxyl group of the compound (I ).

With itself known method it can produce these compound from compound (I ).

In addition prodrug of compound (I ) seems that from Hirokawa Shoten 1990 publication "Development of drug " Vol.7 molecular design 163page is stated in 198 page , it is possible to besomething which with physiological condition changes in compound (I ).

#### 【0020】

As salt of compound (I ), you can list pharmacologically acceptable salt salt , etc can list the acid addition salt , for example sodium , potassium , magnesium , calcium or other metal salt , for example trimethyl amine , triethylamine , pyridine , picoline , N- methyl pyrrolidine , N- methyl piperidine , N- methylmorpholine or other organic salt etc of for example trifluoroacetic acid , acetic acid , lactic acid , succinic acid , maleic acid , tartaric acid , citric acid , gluconic acid , ascorbic acid , benzoic acid , methane sulfonic acid , p-toluenesulfonic acid acid , cinnamic acid , fumaric acid , phosphonic acid , hydrochloric acid , nitric acid , hydrobromic acid , hydroiodic acid , sulfamic acid , sulfuric acid or other acid .

In addition, compound (I ) is good even with hydrate .

When active form is needed in optical of compound (I ), using active starting substance for for example optical , or it can acquire with division of racemic form of the said compound which uses conventional method .

#### 【0021】

itself known method (for example [katsuritsukii ] (Katritzky, A.R ), "comprehensive heterocyclic chemistry " (COMPREHENSIVEHETEROCYCLICchemistry ) [paagamonpuresu ] (PERGAMONPRESS ), 1984, method which is statedin Volume 3 , 57-156page etc) or it can produce compound (I ), with method whichcorresponds to that.

In addition, it can produce compound (II-VI ) which is used compound (I ){Even among them, compound which possesses novel structure (I' ) }, and, as reaction intermediate , with

製造することができる。

以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物(I)の塩と同様なものが挙げられる。

反応式 I(式中、R<sup>1</sup> は前記の窒素上の置換基と同様な基、またはアミノ基の保護基を示し、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はカルボキシル基の保護基として使いうるエステルの炭化水素基を示し、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ前記の X で示される「置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン、置換されていてもよい C<sub>2-4</sub> アルケニレン、-NR<sup>1</sup>-、-CO-、-S(O)m-、-O-、-N R<sup>1</sup>-CO-、-CO-NR<sup>1</sup>-、-NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>- または-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-」が有していても良い置換基と同様な基を示し、Y は CO または SO<sub>2</sub> を示し、M<sup>1</sup> から M<sup>3</sup> は脱離基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

### 反応式 I

【化 25】

method which is shown below for example .

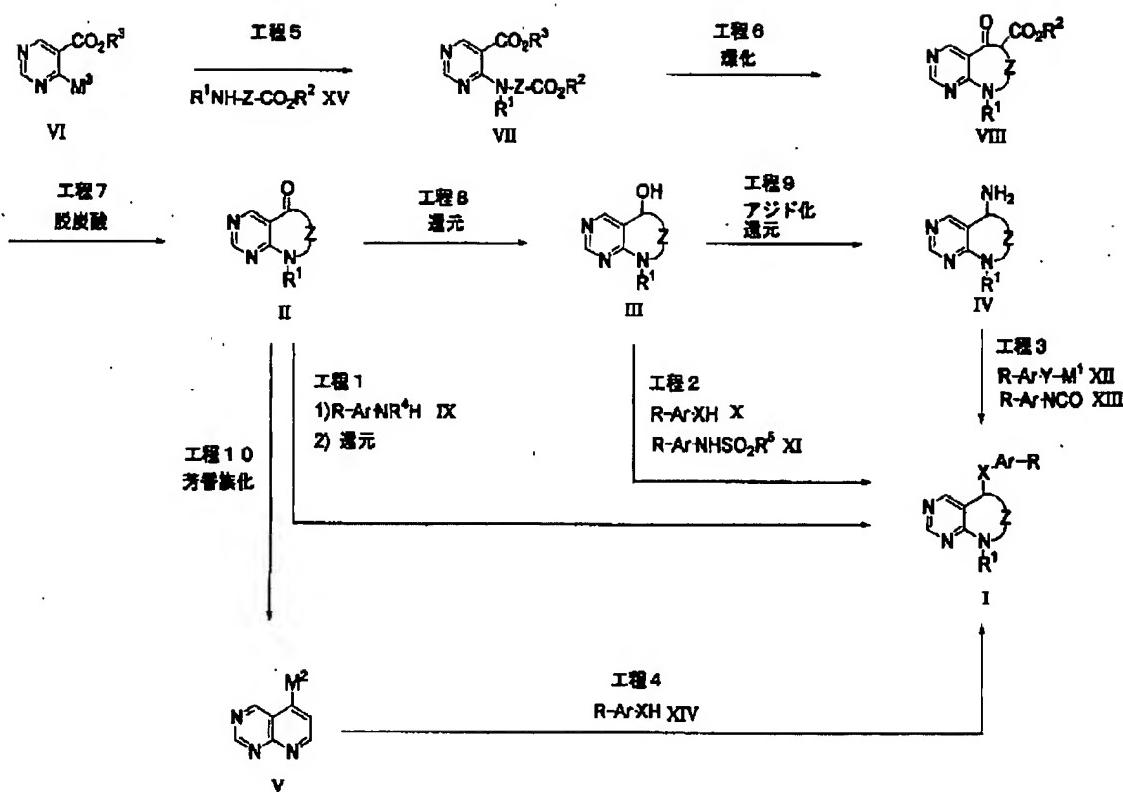
If each compound which is stated in reaction scheme below does not do reaction inhibition , it is possible to form salt , you can list those which are similar to salt of compound (I ) as this salt .

reaction scheme I (In Formula, R<sup>1</sup></sup> shows protecting group of basis or amino group which is similar to substituent on aforementioned nitrogen , R<sup>2</sup></sup> and the R<sup>3</sup></sup> show hydrocarbon group of ester which it can use as protecting group of the carboxyl group , basis which is similar to substituent where "optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene , optionally substitutable C<sub>2-4</sub>alkenylene , -NR<sup>1</sup>-CO-, -CO-, -S(O)m-, -O-, -NR<sup>1</sup>-CO-, -CO-NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>- or -SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>- " which is shown with respective aforementioned X is good having possessed R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> showing, Y shows CO or SO<sub>2</sub>, M<sup>3</sup> shows leaving group from M<sup>1</sup>, other signal show same meaning as description above. )

reaction scheme I

[Chemical Formula 25 ]

## 反応式 1



(工程 1) 化合物(II)と、化合物(IX)を縮合させた後、二重結合を還元して化合物(I)を製造することができる。

本縮合反応は、不活性溶媒、たとえばトルエン、ベンゼン、キシレン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロルエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0 deg Cないし200 deg Cの温度範囲で行われる。

反応時間は約1時間ないし約100時間である。

化合物(IX)は化合物(II)1モルに対して通常約1から5モル用いる。

また、必要に応じて酸を添加することで、また、生成する水を除くことで、反応を円滑に進行させることができる。

還元反応は、それ自体公知の手段で行うことが

(step 1) compound (II) with, compound (IX) after condensing, reducing the double bond , it can produce compound (I).

This condensation reaction , inert solvent , for example toluene , benzene , xylene , methanol , ethanol , propanol , isopropanol , n- butanol , chloroform , dichloromethane , 1, 2-dichloroethane , tetrahydrofuran , diethyl ether , hexane , ethylacetate , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide etc, or in these mixed solvent , is done with approximately 0 deg C or temperature range of 200 deg C.

reaction time is approximately 1 hour or approximately 100 hours.

Usually approximately 1 to 5 mole it uses compound (IX) compound (II) vis-a-vis 1 mole .

In addition, by fact that according to need acid is added, in addition, by the fact that water which is formed is excluded, reaction can be advanced smoothly.

To do with means of that itself public knowledge it is possible

できる。

たとえば、還元剤として、シアノトリヒドロホウ素ナトリウム等を用いる場合、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0 deg Cないし100 deg Cの温度範囲で行われる。

反応時間は約1時間ないし約50時間である。

還元剤は、化合物(II)1モルに対して通常約1/3から5モル用いる。

必要に応じて、酸を添加することで、反応を円滑に進行させることができる。

また、還元剤の存在下、縮合反応を行うことで、イミン誘導体を単離せず、化合物(I)を得ることができる。

(工程2) 化合物(III)を、化合物(X)または、化合物(XI)と反応させることで、化合物(I)を製造することができる。

本縮合反応は、不活性溶媒、例えばベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、ホスフィン化合物とアゾ化合物の存在下、約0 deg Cないし150 deg Cの温度範囲で行われる。

反応時間は約1時間ないし約50時間である。

ホスフィン化合物としては、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどを用いることができ、アゾ化合物としては、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1,1'-(アゾジカルボニル)ジペリジン、N,N,N',N'-テトラメチルアゾカルボキサミドなどを用いることができる。

化合物(X)あるいは化合物(XI)は化合物(III)1モルに対して通常約1から5モル用いる。

(工程3) 化合物(IV)を、化合物(XII)あるいは、化合物(XIII)と反応させることで、化合物(I)を製造することができる。

本縮合反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトニトリル、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジ

reduction reaction.

As for example reductant, when cyano tri hydro boron sodium etc is used, inert solvent, for example methanol, ethanol, benzene, toluene, chloroform, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, tetrahydrofuran, diethyl ether, hexane, ethylacetate, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide etc, or in these mixed solvent, it is done with approximately 0 deg C or temperature range of 100 deg C.

reaction time is approximately 1 hour or approximately 50 hours.

5 mole it uses reductant, from usually approximately 1/3 compound (II) vis-a-vis 1 mole.

By fact that according to need, acid is added, reaction can be advanced smoothly.

In addition, under existing of reductant, by fact that condensation reaction is done, imine derivative cannot be isolated, compound (I) can be acquired.

(step 2) compound (III), compound (X) or, compound (XI) with by fact that it reacts, compound (I) can be produced.

This condensation reaction, inert solvent, for example benzene, toluene, chloroform, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, tetrahydrofuran, diethyl ether, hexane, ethylacetate, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide etc, or in these mixed solvent, under existing of the phosphine compound and azo compound, is done with approximately 0 deg C or temperature range of 150 deg C.

reaction time is approximately 1 hour or approximately 50 hours.

As phosphine compound, [torifeniruhosufin], be able to use tributyl phosphine etc, diethyl azodicarboxylate jp8 jp11, diisopropyl azodicarboxylate Soviet propyl, 1,1'- (azodi carbonyl) di piperidine, N,N,N',N'-tetramethyl azo carboxamide etc can be used as azo compound.

compound (X) or usually approximately 1 to 5 mole it uses compound (XI) the compound (III) vis-a-vis 1 mole.

(step 3) compound (IV), compound (XII) or, compound (XIII) with by fact that it reacts, compound (I) can be produced.

This condensation reaction, inert solvent, for example tetrahydrofuran, diethyl ether, dimethoxyethane, acetonitrile, hexane, toluene, benzene, dichloromethane,

クロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチル、メチルアルコール、エチルアルコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0 deg Cないし130 deg Cの温度範囲で行われる。

反応時間は約30分間ないし約50時間である。

化合物(XII)または化合物(XIII)は化合物(IV)1モルに対して通常約1から2モル用いる。

必要に応じて、塩基として、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン等を用い、反応を円滑に進行させることができる。

(工程4)化合物(V)を、化合物(XIV)と反応させることで、化合物(I)を製造することができる。

本縮合反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0 deg Cないし200 deg Cの温度範囲で行われる。

反応時間は約30分間ないし約50時間である。

化合物(XIV)は化合物(V)1モルに対して通常約1から5モル用いる。

必要に応じて、酸として塩酸、ピロリン酸など、塩基として、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等を用い、また、銅などを添加することで反応を円滑に進行させることができる。

(工程5)化合物(VI)を、化合物(XV)と反応させることで、化合物(VII)を製造することができる。

本縮合反応は不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0 deg Cないし130 deg Cの温度範囲で行われる。

反応時間は約15分間ないし約50時間である。

化合物(XV)は化合物(IV)1モルに対して通常約1から5モル用いる。

chloroform , 1, 2- dichloroethane , ethylacetate , methyl alcohol , ethyl alcohol , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide , pyridine etc, or in these mixed solvent , is done withapproximately 0 deg C or temperature range of 130 deg C.

reaction time is approximately 30 min or approximately 50 hours .

compound (XII ) or usually approximately 1 to 2 mole it uses compound (XIII ) the compound (IV ) vis-a-vis 1 mole .

As according to need , base , making use of pyridine , 4-dimethylamino pyridine , triethylamine etc, reaction can be advancedsmoothly.

(step 4 ) compound (V ), compound (XIV ) with by fact that it reacts, the compound (I ) can be produced.

This condensation reaction , inert solvent , for example tetrahydrofuran , diethyl ether , dimethoxyethane , hexane , toluene , benzene , dichloromethane , chloroform , 1, 2-dichloroethane , ethylacetate , methanol , ethanol , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide , pyridine etc, or in these mixed solvent , is done withapproximately 0 deg C or temperature range of 200 deg C.

reaction time is approximately 30 min or approximately 50 hours .

Usually approximately 1 to 5 mole it uses compound (XIV ) compound (V )vis-a-vis 1 mole .

As according to need , acid , as base such as hydrochloric acid , pyrophosphoric acid , making use of pyridine , 4-dimethylamino pyridine , triethylamine , sodium hydride , potassium carbonate , sodium hydroxide etc, inaddition, reaction can be advanced smoothly by fact that copper etc is added.

(step 5 ) compound (VI ), compound (XV ) with by fact that it reacts, the compound (VII ) can be produced.

This condensation reaction inert solvent , for example tetrahydrofuran , diethyl ether , dimethoxyethane , acetone , methanol , ethanol , hexane , toluene , benzene , dichloromethane , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide etc, or in these mixed solvent , is done withapproximately 0 deg C or temperature range of 130 deg C.

reaction time is approximately 15 min or approximately 50 hours .

Usually approximately 1 to 5 mole it uses compound (XV ) compound (IV )vis-a-vis 1 mole .

必要に応じて、塩基として、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシド、炭酸カリウム、トリエチルアミン等を用い、反応を円滑に進行させることができる。

$M^3$  が水酸基の場合には、VI の水酸基をメタンスルホニル化、あるいはパラトルエンスルホニル化した後に化合物 XV と反応させることで VII を製造することができる。

(工程 6) 化合物(VII)を、環化させることにより、化合物(VIII)を製造することができる。

本環化反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトン、メタノール、エタノール、n-ブタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、塩基の存在下、約 0 deg C ないし 130 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 30 分ないし約 20 時間である。

塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシド、炭酸カリウム等を用いることができる。

(工程 7) 化合物(VIII)を、脱炭酸させることにより、化合物(II)を製造することができる。

本脱炭酸反応は、それ自体公知の手段で行うことができる。

たとえば、無溶媒、もしくは、不活性溶媒、例えば水、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトン、メタノール、エタノール、n-ブタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0 deg C ないし 300 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 30 分ないし約 20 時間である。

必要に応じて、塩酸、硫酸、食塩等を用い、反応を円滑に進行させることができる。

(工程 8) 化合物(II)を還元することによって、化合物(III)を製造することができる。

本還元反応は、それ自体公知の手段で行うことができる。

例えば、還元剤として、水素化ホウ素ナトリウム

As according to need , base , making use of lithium hydride , sodium hydride , sodium methoxide , sodium ethoxide , potassium t-butoxide , potassium carbonate , triethylamine etc, reaction can be advancedsmoothly.

When  $M^{3+}$  is hydroxy group , hydroxy group of VI methane sulfonylation , or the para toluene sulfonylation after doing, VII can be produced by fact that itreacts with compound XV.

compound (VIII ) can be produced by cyclization doing (step 6 ) compound (VII ).

This cyclization reaction , inert solvent , for example tetrahydrofuran , diethyl ether , dimethoxyethane , acetone , methanol , ethanol , n- butanol , hexane , toluene , benzene , dichloromethane , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide etc, or in these mixed solvent , under existing of the base , is done with approximately 0 deg C or temperature range of 130 deg C.

reaction time is approximately 30 minutes or approximately 20 hours.

As base , lithium hydride , sodium hydride , sodium methoxide , sodium ethoxide , potassium t-butoxide , potassium carbonate etc can be used.

compound (II ) can be produced by decarboxylation doing (step 7 ) compound (VIII ).

To do with means of that itself public knowledge it is possible this decarboxylation reaction .

for example solventless , or inert solvent , for example water and tetrahydrofuran , diethyl ether , dimethoxyethane , acetone , methanol , ethanol , n- butanol , hexane , toluene , benzene , dichloromethane , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide , acetic acid etc, or in these mixed solvent , itis done with approximately 0 deg C or temperature range of 300 deg C.

reaction time is approximately 30 minutes or approximately 20 hours.

Making use of according to need , hydrochloric acid , sulfuric acid , salt etc, reaction can be advanced smoothly.

By fact that (step 8 ) compound (II ) is reduced, compound (III ) can beproduced.

To do with means of that itself public knowledge it is possible this reduction reaction .

As for example reductant , when sodium borohydride \* is

を用いる場合、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0 deg C ないし 100 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 1 時間ないし約 50 時間である。

還元剤は、化合物(II)1 モルに対して通常約 1 から 5 モル用いる。

(工程 9) 化合物(III)をアジド化した後に還元することによって化合物(IV)を製造することができる。

アジド化反応は、それ自体公知の手段で行うことができる。

たとえば、アジド化剤として、ジフェニルホスホニルアジドを用いる場合、不活性溶媒、たとえば、トルエン、ベンゼン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]—7-ウンデセン等の存在下、約 0 deg C ないし 100 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 30 分間ないし約 100 時間である。

本アジド化反応は、光延反応、あるいはその改良法の条件でもおこなうことができる。

還元反応は、それ自体公知の手段で行うことができる。

例えば、還元剤として、水素化リチウムアルミニウムを用いる場合、不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ヘキサン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0 deg C ないし 100 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 15 分間ないし約 50 時間である。

還元剤は、化合物(III)1 モルに対して通常約 1 から 5 モル用いる。

(工程 10) 化合物(II)を芳香族化した後、ハロゲン化することによって化合物(V)を製造すること

used, inert solvent , for example methanol , ethanol , benzene , toluene , chloroform , dichloromethane , 1, 2-dichloroethane , tetrahydrofuran , diethyl ether , dimethoxyethane , hexane , ethylacetate , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide etc, or in these mixed solvent , it is done with approximately 0 deg C or temperature range of 100 deg C.

reaction time is approximately 1 hour or approximately 50 hours .

Usually approximately 1 to 5 mole it uses reductant ; compound (II )vis-a-vis 1 mole .

azidization after doing (step 9 ) compound (III ), compound (IV ) can be produced byfact that it reduces.

To do with means of that itself public knowledge it is possible azidization .

As for example azidization agent , when biphenyl phosphoryl azido is used, inert solvent , for example toluene , benzene , xylene , chloroform , dichloromethane , 1, 2- dichloroethane , tetrahydrofuran , diethyl ether , hexane , ethylacetate , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide etc, or in these mixed solvent , 1 and 8 -diazabicyclo [5.4 . 0] - 7 -undecene or other under existing, it is done withapproximately 0 deg C or temperature range of 100 deg C.

reaction time is approximately 30 min or approximately 100 hours.

Mitsunobu reaction , or to do even with condition of improved method it is possibletthis azidization .

To do with means of that itself public knowledge it is possible reduction reaction .

As for example reductant , when lithium aluminum hydride Niu \* is used, inert solvent , for example tetrahydrofuran , diethyl ether , dimethoxyethane , benzene , toluene , chloroform , dichloromethane , 1, 2- dichloroethane , hexane etc, or in these mixed solvent , it is done with approximately 0 deg C or temperature range of 100 deg C.

reaction time is approximately 15 min or approximately 50 hours .

Usually approximately 1 to 5 mole it uses reductant ; compound (III )vis-a-vis 1 mole .

aromatization after doing (step 10 ) compound (II ), compound (V ) can be produced byfact that halogenation it

ができる。

芳香族化反応は、それ自体公知の手段で行うことができる。

たとえば、パラジウム-炭素を用いる場合、不活性溶媒、たとえば、トルエン、ベンゼン、キシレン、水、メタノール、エタノール、プロパンオール、イソプロパンオール、n-ブタノール、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルアセタミド、ジフェニルエーテル等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0 deg C ないし 200 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 30 分間ないし約 100 時間である。

ハロゲン化反応は、それ自体公知の手段で行うことができる。

たとえば、ハロゲン化剤として 3 塩化リンを用いる場合、約 1/3 から約 5 倍モルのハロゲン化剤を用い、無溶媒、もしくは、不活性溶媒、たとえば、テトラヒドロフラン、ジメキシエタン、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0 deg C ないし 150 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 30 分間ないし約 10 時間である。

こうして得られた化合物(I)～化合物(VIII)を、所望により、置換基変換反応に付し、それらの置換基を変換して化合物(I')～化合物(VIII')を得ることができる。

また、置換基変換によって得られた化合物(II')～化合物(VIII')から反応式 I に記載した反応によって、化合物(I')を製造することができる。

また、これらの工程で得られる化合物(I')～化合物(V')は、単離精製することなく次の反応に用いることもできる。

ただし、前記のすべての製造法において、化合物がカルボニル基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基を有する場合は、予めそれ自体公知の方法により、化合物に一般的な保護基が導入されていても良く、反応後に必要に応じて、保護基を除去することにより目的物を得ることができる。

ここで、カルボニル基の保護基としては、例え

does.

To do with means of that itself public knowledge it is possible aromatization reaction .

When for example palladium -carbon is used, inert solvent , for example toluene , benzene , xylene , water, methanol , ethanol , propanol , isopropanol , n- butanol , chloroform , dichloromethane , 1, 2- dichloroethane , tetrahydrofuran , diethyl ether , hexane , ethylacetate , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide , N, N- dimethyl acetamide , diphenylether etc, or in these mixed solvent ,approximately 0 deg C or it is done with temperature range of 200 deg C.

reaction time is approximately 30 min or approximately 100 hours.

To do with means of that itself public knowledge it is possible halogenation reaction .

When 3 chloride phosphorus are used as for example halogenating agent , solventless , or inert solvent , for example tetrahydrofuran , dimethoxyethane , hexane , toluene , benzene , chloroform , dichloromethane , 1, 2- dichloroethane , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide etc, or inthese mixed solvent , approximately 0 deg C or it is done with temperature range of 150 deg C making use of halogenating agent of approximately 5 times mole fromapproximately 1/3.

reaction time approximately 30 min or is approximately 10 hours .

In this way, it attaches on substituent conversion reaction compound which is acquired (I ) -compound (VIII ), with desire, can convert those substituent and compound (I\* ) -can acquire compound (VIII\* ).

In addition, compound which is acquired with substituent conversion (II\* ) -with reaction which from compound (VIII\* ) is stated in reaction scheme I, the compound (I\* ) can be produced.

In addition, compound which is acquired with these step (I\* ) - the compound (V\* ) can also use for following reaction without isolation and purification doing.

However, when compound has carbonyl group , amino group , hydroxyl group , carboxyl group in aforementioned all production method ,object compound can be acquired by fact that general protecting group is good beingintroduced by compound due to that itself known method beforehand, after reacting according to need , protecting group removes.

Here, for example optionally substituted ring it is good as

ば、置換基を有していても良い、環状または非環状アセタールまたはケタール;置換基を有していても良い、環状または非環状ジチオアセタール、またはジチオケタール;等が用いられる。

ここで、アミノ基の保護基としては、例えば低級( $C_{1-6}$ )アルキル-カルボニル(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル等)、ベンゾイル等が用いられる。

ヒドロキシル基の保護基としては、例えばメトキシジメチルメチル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリメチルシリルエトキシメチル(SEM)、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、テトラヒドロピラニル(THP)等が用いられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば低級( $C_{1-6}$ )アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、 $C_{7-12}$ アラルキル(例えばベンジル、フェネチル、4-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル等)が用いられる。

また、カルボキシル基を2-オキサゾリン環に変換して保護してもよい。

また、保護基の導入及び除去の方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法(例えば、プロテクティブグループスインオーガニックケミストリー(J.F. W. McOmie ら、プレナムプレス社)に記載の方法)が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外線、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法が用いられる。

## 【0022】

前記の製造方法において用いられた原料化合物は、例えば、カツリツキー(Katritzky,A.R.)、“コンプリヘンシブ ヘテロサイクリック ケミストリー”(COMPREHENSIVE HETEROCYCLIC CHEMISTRY) パーベンモンプレス(PERGAMON PRESS)、1984年、第3巻、57-156頁、「新ビタミン学」日本ビタミン学会、昭和44年、131-190頁等に記載の方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。

また、他の原料化合物は自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の

protecting group of carbonyl group , cyclic or the acyclic acetal or ketal group \*jp11 ;optionally substituted ring it is good, it can use cyclic or acyclic dithio acetal , or dithio ketal ; etc.

Here, for example lower ( $C_{1-6}$ ) alkyl -carbonyl (for example formyl , acetyl , propanoyl , butyryl , isobutyryl , valeryl , pivaloyl etc), it can use benzoyl etc as protecting group of amino group .

As protecting group of hydroxyl group , for example methoxy dimethyl methyl , trimethylsilyl , t-butyl dimethyl silyl , trimethylsilyl ethoxymethyl (SEM ), it can use methoxymethyl , benzyloxy methyl , tetrahydropyranyl (THP ) etc.

As protecting group of carboxyl group , for example lower ( $C_{1-6}$ ) alkyl (for example methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , isobutyl , s-butyl , t-butyl , pentyl , hexyl etc), it can use  $C_{7-12}$  aralkyl (for example benzyl , phenethyl , 4- phenyl propyl , 4- phenyl butyl , 1-naphthyl methyl etc).

In addition, converting carboxyl group to 2 -oxazoline ring , it is possible to protect.

In addition, that itself public knowledge or it can use method (method which is stated in for example [purotekutibuguruupusuinooganikkukemisutorii ] (J.F.W.McOmie and others, [purenamupuresu ] corporation)) which corresponds to that, as method of introduction and removal of protecting group , for example acid , base , reduction and ultraviolet light , hydrazine , phenylhydrazine , N- methyl sodium dithiocarbamate thorium , [tetorabuchiruanmoniumufuruorido ], it can use method which is treated with palladium acetate etc, but as removal method .

## 【0022】

for example [katsuritsukii ] (Katritzky, A.R ), "comprehensive heterocyclic chemistry "

(COMPREHENSIVE HETEROCYCLIC chemistry )

[paagamonpuresu ] (PERGAMONPRESS ), 1984, method which is stated in Volume 3 , 57-156page , "New vitamin study" Vitamin Society of Japan , 1969 , 131-190page etc or it can produce starting material compound which is used in aforementioned manufacturing method , with method which corresponds to that.

In addition, itself known method or it can produce other starting material compound with the method which corresponds to that.

When with each reaction of aforementioned this invention

状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。

このようにして得られる化合物(I)は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物(I)の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物(I)に無機酸又は有機酸を加えることによって製造することができる。

化合物(I)に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造することもできる。

また、化合物(I)は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

#### 【0023】

本発明の化合物(I)は、  
低毒性で安全であり、  
GRK 阻害作用、  
とりわけ強力な GRK2 阻害作用を有するので、  
動物とりわけ哺乳動物（例えばヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等）に対して、  
例えば、  
心疾患(心肥大、急性心不全およびうっ血性を含む慢性心不全、心筋症、狭心症、心筋炎、不整脈、頻脈、心筋梗塞など)、

心筋虚血、  
静脈機能不全、  
心筋梗塞後の心不全移行、  
高血圧症、  
肺性心、  
アテローム性を含む動脈硬化症(動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症な

compound isacquired with free state , following to conventional method , when it is possibleto convert to salt , it is acquired, in addition as salt following to conventional method , it is possible also to convert to released form orother salt .

this requiring, from reaction mixture means. for example extraction, concentration,neutralization, filtration and recrystallization , of itself public knowledge [karamukuromatogurafii ], by factthat it uses thin layer chromatography or other means , it can isolate and can refine compound (I )which is acquired.

It can produce salt of compound (I ), by fact that inorganic acid or organic acid is added to for example compound (I ) in accordance with means ofthat itself public knowledge .

When optical isomer can exist in compound (I ), to produce individually itis possible also in each case of these individual optical isomer and those mixture being something which is included naturally in range of the this invention , optical resolution to do with desire these isomer in accordance with the means of that itself public knowledge .

In addition, it is something to which compound (I ) is good even with hydrate , in each case of hydrate and nonhydrate is included inrange of this invention .

#### 【0023】

As for compound (I ) of this invention ,  
Being safe with low toxicity ,  
GRK inhibition ,  
Especially, because it possesses strong GRK2inhibition ,  
animal especially vis-a-vis mammal (for example human , monkey , cat , pig , horse , bovine , mouse , rat , Cavia (guinea pig ), dog , rabbit etc),

for example

heart disease (cardiomegaly , acute heart failure and \* includes \* blood characteristic such as chronic heart failure , cardiomyopathy , angina pectoris , myocarditis , arrhythmia , tachycardia , myocardial infarct which ),

myocardial ischemia ,  
vein functional failure ,  
heart failure movement after myocardial infarct ,  
hypertension ,  
lung characteristic heart,  
arteriosclerosis which includes atheromatous (Such as aneurysm , coronary arteiosclerosis , brain arteriosclerosis ,

ど)、

血管肥厚、

インターベンション(経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など)後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、

バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、

人工心肺手術後的心機能低下、

呼吸器疾患(かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓など)、

骨疾患(骨折、再骨折、骨変形・変形脊椎症、骨肉腫、骨髓腫、骨形成不全、側弯症等の非代謝性骨疾患、骨欠損、骨粗鬆症、骨軟化症、くる病、線維性骨炎、腎性骨異常症、骨ペーチェット病、硬直性脊椎炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊など)、

炎症性疾患(網膜症、腎症、神経障害、大血管障害等の糖尿病性合併症;慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨膜炎等の関節炎;手術・外傷後の炎症;腫脹の緩解;咽頭炎;膀胱炎;肺炎;アトピー性皮膚炎;クローアン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患;髄膜炎;炎症性眼疾患;肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患など)、

アレルギー疾患(アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシーなど)、

薬物依存、

神経変性疾患(アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症など)、

中枢神経障害(脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常、多発性硬化症など)、

peripheral arteriosclerosis ),

blood vessel hyperplasia ,

blood vessel hyperplasia or plugging and organ disorder , after intervention (Such as percutaneous angioplasty , stent placement , coronary artery endoscope , intravascular ultrasound , crown note thrombolysis therapeutic method )

blood vessel re-plugging \*restenosis , after bypass surgery

heart function decrease after artificial cardiopulmonary surgery ,

Breathing apparatus disorder (Such as common cold , pneumonia , asthma , pulmonary hypertension , lung thrombus \*pulmonary embolus ),

bone disease (bone fracture , re-bone fracture , bone deformation & deformation spine symptom, osteosarcoma , myeloma , bone formation failure , side \* symptom or other non- metabolic bone disease , bone loss , osteoporosis , osteomalacia , rickets , fibrous ostitis , renal osteodystrophy , bone [peechetto ] illness, such as thestiffness characteristic neuromyelitis , chronic rheumatoid arthritis , deformation behavior knee joint flame and in those similar disorder destruction of joints tissue ),

inflammatory disease (retinopathy , kidney symptom and nerve disorder , large vascular disorder or other diabetic complication ;chronic rheumatoid arthritis , arthritis deformans , rheumatism way gentle solution of inflammation ;enlargement after neuromyelitis , periostitis or other arthritis ;surgery \*external scratch ; pharyngitis ; bladder flame; such as pneumonia ;endogenous eczema ;Crohn's disease , ulcerative colitis or other inflammatory bowel disease ;meningitis ;inflammatory ophthalmic disease ;pneumonia , silicon lung , lung sarcoidosis , lung tuberculosis or other inflammatory lung disorder ),

allergy (Such as allergic rhinitis , conjunctivitis , alimentary canal allergy , pollen allergy , anaphylaxis ),

drug dependency ,

nerve degenerative illness (Such as Alzheimer's disease , Parkinson's disease , amyotrophic lateral sclerosis , AIDS encephalopathy ),

central nerve disorder (Such as cerebral hemorrhage and cerebral infarction or other disorder and its sequela & complication , head trauma , spine damage , cerebral edema , perception dysfunction , perception functional abnormality , autonomic dysfunction , autonomic nerve functional abnormality , multiple sclerosis ),

痴呆症、	dementia ,
記憶障害、	memory impairment ,
意識障害、	cognitive disorder ,
健忘症、	Amnesia,
不安症状、	anxiety disease ,
緊張症状、	tension disease ,
不快精神状態、	unpleasant emotion state ,
精神疾患(うつ病、てんかん、アルコール依存症など)、	psychiatric disease (Such as depression , epilepsy , alcohol addiction ),
虚血性末梢循環障害、	ischaemic peripheral circulation disorder ,
深部静脈血栓症、	deep part venous thrombosis ,
閉塞性末梢循環障害、	occlusive peripheral circulation disorder ,
閉塞性動脈硬化症、	arteriosclerosis obliterans ,
閉塞性血栓性血管炎、	occlusive thrombus characteristic angitis ,
糖尿病(1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病など)、	diabetes (Such as 1 type diabetes , type 2 diabetes , pregnancy diabetes ),
糖尿病性合併症(神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症、糖尿病性壞疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害など)、	diabetic complication (nerve disorder , kidney symptom, retinopathy , cataracts , large vascular disorder , osteoporosis , diabetic high osmotic pressure coma and infection , diabetic necrosis , mouth cavity xerosis, such asdecrease and cerebral blood vessel disorder , peripheral blood line disorder of auditory sense ),
尿失禁、	urinary incontinence ,
代謝・栄養障害(肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病、耐糖能異常、高尿酸血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症、など)、	metabolism *nutrition disorder (obesity , hyperlipidemia , hypercholesterolemia , diabetes , glucose tolerance abnormality , high uric acid blood symptom, high potassium blood symptom and high sodium blood symptom, such as ),
インスリン抵抗性症候群、	insulin resistance syndrome ,
シンドローム X、	[shindoroomu ] X,
内臓肥満症候群、	internal organs obesity group,
男性または女性の性機能障害等の予防・治療など、	Characteristic dysfunction or other prevention and treatment etc of male or women ,
ならびに G 蛋白共役型受容体との関連が深い疾患、例えば、血圧日内変動異常、脳血管障害(無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症、脳梗塞など)、脳浮腫、脳循環障害、脳血管障害の再発および後遺症(神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など)、腎疾患(腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、糖尿病性ネフロパシー、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、透析の合併症、放射	And disorder , for example blood pressure circadian variation abnormality , cerebral blood vessel disorder whose relation with Gprotein conjugation type receptor is deep (Such as asymptomatic cerebral blood vessel disorder , transient ischemic attack , apoplectic stroke , cerebrovascular dementia , hypertensive encephalopathy , cerebral infarction ), the recurrence and sequela of cerebral edema , cerebral circulation disorder , cerebral blood vessel disorder (Such as neurologic feature , neurologic feature , visible disease state , daily activity disorder ), kidney disease (nephritis , glomerular

線照射による腎症を含む臓器障害など)、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、眼疾患(緑内障、高眼圧症など)、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、その他の循環器系疾患(虚血性脳循環障害、レイノー病、バージャー病など)、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、カリニ肺炎、膠原病(例、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎等)、肝臓疾患(慢性を含む肝炎、肝硬変など)、門脈圧亢進症、消化器疾患(胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、膀胱炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、食道や胃の静脈瘤破裂など)、血液・造血器疾患(赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症など)、 固形腫瘍、腫瘍(悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器(例、胃、腸など)癌など)、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移、内分泌疾患(アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞種、原発性アルドステロン症など)、クロイツフェルト-ヤコブ病、泌尿器・男性性器疾患(膀胱炎、前立腺肥大症、前立腺癌、性感染症など)、婦人科疾患(更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、性感染症など)、環境・職業性因子による疾患(放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など)、感染症(サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチャ感染症、細菌感染症など)、毒血症(敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシンショック症候群など)、耳鼻咽喉疾患(メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など)、皮膚疾患(ケロイド、血管腫、乾癬など)、透析低血圧、重症筋無力症、慢性疲労症候群などの全身疾患などの予防又は治療に有用であり、中でも心不全等の予防又は治療に使用することが望ましい。

nephritis , glomerular muscardine, renal failure , thrombogenicity microangiopathic symptom, diabetic nephropathy , nephrotic syndrome , hypertension characteristic kidney muscardine, includes kidney symptom with complication , irradiation of dialysis such as organ disorder which ), erythrocyte increasesymptom after transplant & rejection reaction , ophthalmic disease after hypertension \*organ disorder \*blood vessel hyperplasia , transplant (Such as glaucoma , high intraocular pressure symptom ), thrombosis , multiorgan failure , endothelium dysfunction , hypertension characteristic ringing in the ear , other cardiovascular disease (Such as ischaemic cerebral circulation disorder , Raynaud's disease , Buerger's disease ), chronic obstructive pulmonary disease , interstitial pneumonia , carinii pneumonia , collagen disease (Example, systemic erythematoses \* and scleroderma , occurring frequently arteritis etc), liver disorder (Includes chronic such as hepatitis , liver cirrhosis which ), the portal vein pressure accentuation symptom, digestive system disease (disorder , dyspepsia , esophagus ulcer , pancreatitis , colonic polyp , gallstone disease , hemorrhoid after gastritis , stomach ulcer , stomach cancer , stomach surgery \* , such as vein clot rupture of esophagus and stomach ), blood \*hematopoietic organ disorder (Such as erythrocyte increase symptom and vascular purpura , autoimmune hemolytic anemia , disseminated intravascular clotting syndrome , occurring frequentlycharacteristic bone marrow symptom ), solid neoplasm , neoplasm (Such as malignant melanoma , malignant lymphoma , digestive organ (Example, such as stomach , intestine ) cancer ), cancer and transfer , endocrine disorder of cachexia , cancer which accompanies that (horse mackerel Song illness, [kussingu ] syndrome , brown cell kind, such as idiopathic aldosterone symptom ), Creutzfeldt-Jakob disease \*\* illness, urinary tract \*male characteristic vessel disorder (Bladder flame, such as prostatic hyperplasia , prostate cancer , characteristic infection ), gynecological disease (Such as climacteric disorder , pregnancy poisoning , endometriosis , uterine leiomyoma , ovary disorder , mammary gland disorder , characteristic infection ),with environment \*occupation characteristic factor disorder (With radiation disorder , ultraviolet light \*infrared light \*laser beam such as disorder , Takayama illness ), infection (site mega jp11 virus , [infuruenzaurirusu ], herpes virus or other viral infectious disease , rickettsial infection symptom, such as bacterial infection ), thepoison blood symptom (Blood poisoning and blood poisoning characteristic shock , endotoxin characteristic shock , gram negative blood poisoning, such as toxin shock syndrome ), ear nose laryngopharynx disorder ( Such as [menueru ] syndrome , ringing in the ear , flavor disorder , vertigo , equilibrium disorder , swallowing disorder ), dermititis (Such as cheloid , angioma , psoriasis ), being usefulin dialysis low blood pressure , myasthenia gravis ,

ここで、心不全の予防という概念には、心筋梗塞、狭心症発作、心臓バイパス術、血栓溶解療法および冠血管再建術後の予後の治療などが含まれ、また、心不全の治療という概念には、心不全の進展抑制や重症化抑制、あるいは重症心不全に対する非薬物療法（大動脈内バルーンパンピング、補助人工心臓、バチスタ術、細胞移植、遺伝子治療、心臓移植等）施行時における心機能の維持なども含まれる。

#### 【0024】

本発明の化合物(I)はそのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合、賦形剤、希釈剤等を適宜し、経口的又は非経口的に投与することができる。

化合物(I)を含有する本発明の製剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤(ソフトカプセル剤を含む)、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤、吸入剤(インhalーション)等が挙げられる。

また、適当な基剤(例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等)と組合せ徐放性製剤とすることも有効である。

本発明製剤中の化合物(I)の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし85重量%、好ましくは5ないし70重量%である。

#### 【0025】

化合物(I)を前記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。

また、前記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

chronic fatigue syndrome or other systemic illness or other prevention or treatment , it is desirable to use for heart failure or other prevention or the treatment even among them.

Here, myocardial infarct , angina pectoris , heart bypass surgery , thrombolysis therapeutic method and treatment etc of prognosis after crown blood vessel reconstruction are included by concept of prevention of heart failure , in addition, in the concept of treatment of heart failure , development control and serious illness conversion control of heart failure or maintenance etc of heart function at the time of non-psychopharmacologic treatment (Inside aorta [barunpanpingu] , auxiliary artificial heart , [bachisuta] technique and cell transplant , genetic therapeutic , heart transplant etc) enforcement for severe heart failure are included.

#### [0024]

compound (I) of this invention that way or combines pharmacologically acceptable carrier carrier , as needed does vehicle , diluent , etc can prescribe to oral or parenteral .

As for formulation of this invention which contains compound (I), for example tablets (sugar-coated tablet , film-coated tablet pill is included.), pill , granule , powder , capsules (soft capsules is included.), you can list syrup , emulsion , suspension etc as formulation when the oral dosage it does, in addition, you can list for example injectable , fill agent , drip , suppository , inhalant (inhalation) etc as formulation when parenteral administration it does.

In addition, also it is effective to make sustained release formulation , suitable base (polymer of copolymer , butanoic acid of polymer , butanoic acid -glycolic acid of polymer , glycolic acid of example and butanoic acid and mixture , poly glycerol fatty acid ester etc of polymer of glycolic acid ) with combining.

content of compound (I) in this invention formulation differs according to form of formulation , but they are 2 or 85 weight %, preferably 5 to 70 weight % usually, vis-a-vis total formulation .

#### [0025]

manufacturing method of public knowledge which is used generally with this said field as the method which produces compound (I) in aforementioned formulation , can be applied.

In addition, when it produces in aforementioned formulation , when making formulation of according to need , in formulation field usually, as needed, the suitable amount containing vehicle , binder , disintegrating agent , lubricant , sweetener , surfactant , suspending agent , emulsifier etc which is used, it can produce.

例えば、化合物(I)を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。

また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤又は懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

#### 【0026】

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぶん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル40等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等が挙げられる。

更に、化合物(I)を前記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

#### 【0027】

化合物(I)を含有する本発明の製剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。

When for example compound (I) make it makes tablets , containing vehicle , binder , disintegrating agent , lubricant , etcit is possible, to produce, when make it makes pill and the granule , containing vehicle , binder , disintegrating agent , etc it can produce.

In addition, when powder and make it makes capsules , when vehicle etc, make it makes syrup , when sweetener etc, emulsion or make itmakes suspension containing suspending agent , surfactant , emulsifier , etc it can produce.

#### [0026]

As example of vehicle , you can list lactose , sucrose , fructose , starch , sucrose , microcrystalline cellulose , Glycyrrhiza powder , mannitol , sodium hydrogen carbonate , calcium phosphate , calcium sulfate etc.

As example of binder , 5 or 10 weight %starch spreading liquid , 10 or 20 weight %gum arabic liquid oryou can list gelatin liquid , 1 to 5 weight %traganth liquid , [karubokishimechiruseruroosu] liquid , sodium alginate method liquid , glycerin etc.

As example of disintegrating agent , you can list starch , calcium carbonate etc.

As example of lubricant , amount of magnesium stearate \*\*, you can list stearic acid , calcium stearate \* and purified talc etc.

As example of sweetener , you can list fructose , invert sugar , sorbitol , xylitol , glycerin , single syrup etc.

As example of surfactant , you can list sodium lauryl sulfate \* and polysorbate 80, sorbitan mono fatty acid ester , polyoxyl stearate sill 40 etc.

As example of suspending agent , gum arabic , sodium alginate method , [karubokishimechiruseruroosunatoriumu] , you can list methylcellulose , bentonite (DANA 71.3.1a.1-2 ) etc.

As example of emulsifier , you can list gum arabic , tragant , gelatin , polysorbate 80 etc.

Furthermore, when compound (I) is produced in aforementioned formulation , with desire, in refining field usually, colorant , preservative , fragrance , flavoring , stabilizer , thickener etc whichis used can be added suitable amount , suitable amount .

#### [0027]

You can use formulation of this invention which contains compound (I) , safelywith stability and low toxicity .

その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば心不全の患者に経口投与する場合には、成人(体重約60kg)1日当りの投与量は有効成分(化合物(I))として約1ないし1000mg、好ましくは約3ないし300mg、さら好ましくは約10ないし200mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与することができる。

本発明の化合物(I)を非経口的に投与する場合は、通常、液剤(例えば注射剤)の形で投与する。

その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによって異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重1kgあたり約0.01mg～約100mg、好ましくは約0.01～約50mg、より好ましくは約0.01～約20mgを静脈注射により投与するのが好都合である。

注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮剤などが含まれる。

かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物(I)を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。

注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液(例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど)などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール(例えばエタノール)、ポリアルコール(例えばプロピレンギリコール、ポリエチレンギリコール)、非イオン性界面活性剤(例えばポリソルベート80、HCO-50)などと併用してもよい。

油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。

また、緩衝剤(例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液)、無痛化剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど)、安定剤(例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレンギリコールなど)、保存剤(例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど)などと配合してもよい。

調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

また、本発明の製剤(化合物(I)を含有する製剤)

Approximately 1 or 1000 mg, preferably approximately 3 or 300 mg, plate preferably approximately with 10 or 200 mg, these one time or 2 or dividing into thrice compound (I) as, it can prescribe. As for dose of 1 day when with such as state of patient and types, administration route of body weight, compound different, oral dosage it does in patient of for example heart failure, as for dose of adult (body weight approximately 60 kg) per day active ingredient

Case compound (I) of this invention is prescribed to parenteral, usually, it prescribes in form of liquid (for example injectable).

As for single dose, usually body weight per kg approximately 0.01 mg ~ approximately 100 mg, preferably approximately 0.01 - approximately 50 mg, more preferably approximately prescribing 0.01 - approximately 20 mg with vein injection is conducive different even such as administration object, object organ, disease, administration method to shape of for example injectable.

As injectable, other than and subcutaneous injectable, endodermal injectable, intramuscular injectable, intravenous drip etc vein injectable are included, the [iontoforesis] percutaneous agent etc is included in addition as retention formulation.

compound (I) of itself known method, namely, this invention it melts this injectable in aqueous solution or the oily liquid of sterile, suspension or it is manufactured by fact that it emulsifies.

You can list physiological saline, fructose and isotonic liquid (Such as for example D-sorbitol, D-mannitol, sodium chloride) etc which includes other adjunctive drug as aqueous solution of injectable, suitable solubilizer, for example alcohol (for example ethanol), poly alcohol (for example propylene glycol part, polyethylene glycolated jp11), are possible to jointly use with nonionic surfactant (for example polysorbate 80, HCO-50) etc.

As oily liquid, you can list sesame oil, soybean oil, etc you are possible to jointly use with benzyl benzoate, benzyl alcohol etc as solubilizer.

In addition, buffer (for example phosphate buffer, sodium acetate buffer), anesthetic (Such as for example benzalkonium chloride, procaine hydrochloride), stabilizer (Such as for example human blood serum albumin, polyethylene glycolated jp11), it is possible to combine with preservative (Such as for example benzyl alcohol, phenol) etc.

injection liquid which is manufactured, usually, is filled in ampoule.

In addition, formulation (formulation which contains

は、適宜、通常心不全治療に用いられる薬剤、例えば、ジギタリス、カテコラミン（例、ドブタミン、ドバミン、デノパミン、ザモテロール等）、 $\beta$ 遮断薬（ビソプロロール、カルベジロール等）、硝酸薬（ニトログリセリン等）、ヒドララジン、Ca拮抗薬（アムロジピン等）、ACE阻害薬（エナラブリル等）、AI1拮抗薬（カンデサルタン等）、利尿薬（フロセミド等）、PDE阻害薬（ミルリノン等）、Ca感受性増加薬（ピモベンダン等）、血栓溶解薬（t-PA等）、抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリン等）、抗血小板薬（アスピリン等）、抗不整脈薬（アミオダロン等）、HMG-CoA還元酵素阻害薬（アトロバスタチン等）、 $\alpha$ 遮断薬（プラゾシン等）、心房利尿ペプチド、NEP阻害薬（ファシドトリル等）、エンドセリン拮抗薬（ボセンタン等）、アルドステロン拮抗薬（スピロノラクトン等）、バソプレシン拮抗薬（コニバプタン等）、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害薬、等と併用して、あるいはこれらの医薬成分を適宜配合して使用することが出来る。

更に、重症心不全に対する非薬物療法、例えば、補助循環法（大動脈内バルーンパンピング、補助人工心臓等）、バチスカ術、心臓移植等と併用して使用することができる。

さらに、本発明の化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤（例：抗体、ワクチン製剤など）と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。

抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF $\alpha$ 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド $\beta$ ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン（Peptor社のDIAPEP-277など）などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。

また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に関する遺伝子を用いた治療法、 $\beta$ 受容体やアデニレートサイクレースなどのシグナル伝達系に関する遺伝子を用いた治療法、 $\beta$ ARKctや $\beta$ アレスチンなどGRKと関連

compound (I )) of this invention as needed, drug , for example digitalis , which usually is used for heart failure treatment [katekoramin ] (Example and dobutamine , dopamine , denopamine , [zamoterooru ] etc), the;be -blocker (bisoprolol , carvedilol etc), nitric acid medicine (nitroglycerine etc), hydralazine , Ca antagonist (amlodipine etc), ACE inhibitor (enalapril etc), AI1antagonist (candesartan etc), diuretic (furosemide etc), PDE inhibitor (milrinone etc), Ca sensitivity increase medicine (pimobendan etc), thrombolytic (t-PA etc), anticoagulant (heparin , warfarin etc), antiplatelet agent (aspirin etc), antiarrhythmic drug (amiodarone etc), HMG-CoA reductase inhibitor (atorvastatin etc), the;al blocker (prazosin etc), the atrium diuresis peptide , NEP inhibitor (fasidotril etc), endothelin antagonist (bosentan etc), aldosterone antagonist (spironolactone etc), vasopressin antagonist ( [konibaputan ] etc), jointly using with [matorikkusumetaropuroteaaze ] inhibitor , , etc, or combining these pharmaceutical component appropriately, it can use.

Furthermore, non-psychopharmacologic treatment , for example assisted circulation method for severe heart failure (Inside aorta [baruunpanpingu ], auxiliary artificial heart etc), jointly using with [bachisuta ] technique and heart transplant , etc you can use.

Furthermore, when applying compound of this invention to the above-mentioned each disorder , organism formulation (Such as example:antibody , vaccine formulation ) with also being possible to jointly use, in addition, combining with genetic therapeutic method etc, as the combination therapy also it is possible to apply.

As antibody and vaccine formulation , vaccine formulation , CETP antibody , TNF $\alpha$  antibody for vaccine formulation , CETP for the for example angiotensin II and antibody , amyloid ;be vaccine formulation , 1 type diabetes vaccine (Such as DIAPEP-277 of Peptor corporation ) or other other things for the other cytokine , You can list antibody or vaccine , sugar metabolism and for protein which participates in insulin resistance antibody or vaccine formulation etc regarding the enzyme and protein which participate in clotting \*fibrinolytic system of antibody or the vaccine formulation , blood for enzyme and protein which participate in cytokine , renin \*angiotensin enzyme and antibody or vaccine formulation , blood lipid metabolism for its product .

In addition, as genetic therapeutic method, gene which it is related to enzyme and protein which participate in therapeutic method , blood lipid metabolism which uses therapeutic method , antisense which uses treatment method , NF; $\kappa$ B [dekoi ] or other DNA [dekoi ] which such as treatment method , ;be ARKct uses gene which with GRK and the;be

する遺伝子を用いた治療法、NF κB デコイなどのDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関する酵素や蛋白に関する遺伝子(例えば、コレステロール又はトリグリセリド又はHDL-コレステロール又は血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関する遺伝子など)を用いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関する酵素や蛋白(例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子など)に関する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関する蛋白に関する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。

また、心臓再生、腎再生、肺再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髄細胞(骨髄単核細胞、骨髄幹細胞など)や筋肉への分化能を有する他の細胞(胚幹細胞、筋芽細胞など)の移植を利用した血管および心筋新生療法と併用することも可能である。

#### [0028]

#### 【発明の実施の形態】

本発明をさらに以下の実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明するが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は TLC(Thin Layer Chromatography,薄層クロマトグラフィー)による観察下に行なわれた。

TLC 観察においては、TLC プレートとしてメルク(Merck)社製の 60F<sub>254</sub> または富士シリシア化学社製の NH を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法として UV 検出器を採用した。

カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル 60(70ないし 230 メッシュ)またはキーゼルゲル 60(230ないし 400 メッシュ)、もしくは和光純薬社製ワコーゲル C-300(45~75 μM)を用いた。

カラム用塩基性シリカゲルは富士シリシア化学社製の塩基性シリカ NH-DM1020(100ないし 20

ARES tin which use treatment method , ;be receptor whichuses for example cytokine , renin \*angiotensin enzyme and gene which it is related to its product and gene which it is related to [adenireetosaikureesu ] or other signal transduction system it is related (It is related to metabolism , excretion , absorption of for example cholesterol or triglyceride or the HDL-cholesterol or blood phospholipid such as gene which ) You can list treatment method , sugar metabolism which uses gene which it is related to the enzyme and protein (Such as for example HGF, VEGF or other growth factor ) which participate in neovascularization therapeutic method which designates treatment method , peripheral blood vessel plugging symptom etc which is used as object and antisense etc for treatment method , TNF or other cytokine which uses gene which it is related to protein whichparticipates in insulin resistance .

In addition, also it is possible to jointly use with blood vessel and the cardiac muscle newborn therapeutic method which utilize various organ regeneration method and bone marrow cell (Such as bone marrow mononuclear cell , bone marrow stem cell ) and transplant of other cell (Such as embryonic stem cell , myoblast ) which such as heart regeneration , kidney regeneration , pancreatic regeneration , revascularization possesses differentiationtalent to muscle .

#### [0028]

#### 【発明の実施の形態】

this invention furthermore is explained in detail with Working Example , Formulation Example and the Working Example below, but these examples are not something which limits the this invention with mere actual example , in addition range of this invention it ispossible to change in range which does not deviate.

Liquation in [karamukuromatogurafii ] of Working Example with TLC (ThinLayerChromatography, thin layer chromatography ) was done underobserving.

With 60 F<sub>254</sub> of Merck Ltd. (Merck ) supplied or NH of Fuji Silysia Chemical Ltd. (DB 69-074-5500 ) supplied , as developing solvent regarding TLC observation , as TLCplate with [karamukuromatogurafii ] the UV detector was adopted with solvent which is used as elution solvent , as the detection method .

silica gel for column similarly keiselguhr 60 of Merck make (70 or 230 mesh ) or keiselguhr 60 (230 or 400 mesh ), or used Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied Wako Gel C-300 (45 - 75;μ M ).

basic silica gel for column used basic silica NH-DM 1020 (100 or 200 mesh ) of Fuji Silysia Chemical Ltd. (DB

0 メッシュ)を用いた。

NMR スペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてパリアン Gemini 200 型、あるいは Mercury 300 型スペクトロメーターで測定し、化学シフトを δ 値で、カップリング定数を Hz で示した。

IR スペクトルは島津 FTIR-8200PC 型スペクトロメーターで測定した。

混合溶媒において( )内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。

また溶液における%は溶液 100ml 中の g 数を表わす。

また参考例、実施例中の記号は次のような意味である。

69-074-5500 ) supplied .

nmr spectrum measured with Varian Gemini 200 type, or Mercury300 type spectrometer making use of tetramethylsilane as inside or outside standard , chemical shift with the;de value , showed the coupling constant with Hz .

It measured IR spectrum with Shimadzu FTIR -8200PC type spectrometer .

numerical value which is shown inside () in mixed solvent is volume proportion of each solvent .

In addition in solution , % number of grams in solution 100ml is displayed.

In addition signal in Reference Example , Working Example is next kind of meaning.

s	:シングレット(singlet)		
s	:singlet (singlet )		
d	:ダブル렛(doublet)		
d	:doublet (doublet )		
t	:トリプレット(triplet)		
t	:triplet (triplet )		
q	:クワルテット(quartet)		
q	:quartet (quartet )		
dd	:ダブル		ダブル렛(double doublet)
dd	:double		doublet (double doublet )
dt	:ダブル		トリプレット(double triplet)
dt	:double		<seq>double triplet
dq	:ダブル	クワルテット(double quartet)	quartet )
dq	:double	<seq>double quartet	quartet )

e doublet) edoublet )

td :トリプル ダブル렛(triple doublet)

td: triple doublet (tripledoublet )

tt :トリプル トリプレット(triple triplet)m :マルチプレット(multiplet)

tt: triple triplet (triplet ripl et ) m:multiplet (multiplet )

br : ブロード (broad)				
br:broad (broad )				
brs : ブロード シングレット (broad singlet)				
brs:broad singlet (broadsinglet )				
J : カップリング定数 (coupling constant)				
J:coupling constant (coupling constant )				
WSC : 水溶性カルボジイミド				
WSC:water solubility carbodiimide				
THF : テトラヒドロフラン				
THF :tetrahydrofuran				
DMF : ジメチルホルムアミド				
DMF :dimethylformamide				
DMSO: ジメチルスルホキシド				
DMSO :dimethyl sulfoxide				
HOBt: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール				
HOBt :1- hydroxy benztriazole				
EtOAc: 酢酸エチル				
EtOAc:ethylacetate				
MCPB	A: m-クロル過安息香酸			
MCPB	A:m-chloroperbenzoic acid			

【0029】

## 【実施例】

## 実施例 1

(化合物 1 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オノ(0.35g)のトルエン溶液(10ml)にベンジルアミン(0.22ml)と p-トルエンスルホン酸一水

【0029】

[Working Example (s )]

Working Example 1

(Production of compound 1 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) benzylamine (0.22

和物(36mg)を加え、12時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをメタノール(10ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.12g)を加えて室温で40分攪拌した。

濃縮し、1N 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=3:1)に付し、濃縮して N-ベンジル-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 1)(0.31g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.80-2.01(2H,m), 2.47(3H,s), 3.17(3H,s), 3.22-3.29(1H,m), 3.61-3.70(1H,m), 3.73(1H,t,J=3.9Hz), 3.85(2H,s), 7.22-7.36(5H,m), 7.86(1H,s).

#### [0030]

#### 実施例 2

##### (化合物 2 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、13mg)を N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)にけん濁させ、3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール(0.06g)を加えて室温で30分攪拌した。

- N-ベンジル-4-(クロロメチル)-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(0.11g)を加え、室温で2時間30分攪拌した。

水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層に食塩を加えて飽和とし、酢酸エチルで抽出した。

有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=20:1)に付し、濃縮して N-ベンジル-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド(化合物 2)(86mg)

ml ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (36 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, it melted residue in methanol (10 ml ), 40 minutes it agitated with room temperature including sodium borohydride \* (0.12 g ).

It concentrated, separating it did including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =3:1 ), concentrated and it acquired N-benzyl -2, 8-dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 1 ) (0.31 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.80 - 2.01 (2 H, m), 2.47 (3 H, s ), 3.17 (3 H, s ), 3.22 - 3.29 (1 H, m ), 3.61 - 3.70 (1 H, m ), 3.73 (1 H, t, J=3.9Hz ), 3.85 (2 H, s ), 7.22 - 7.36 (5 H, m ), 7.86 (1 H, s ).

#### [0030]

#### Working Example 2

##### (Production of compound 2 )

suspension doing sodium hydride (oily , 60%, 13mg ) in N, N- dimethylformamide (5 ml ), 30 minutes it agitated with room temperature 3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole including (0.06 g ).

N- benzyl -4- (chloromethyl ) -N- including (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) benzamide (0.11 g ), equivalent of 2 hours 30 it agitated with room temperature .

separating it did including water and ethylacetate .

It made saturated in water layer including salt , extracted with the ethylacetate .

You washed organic layer together with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :ethanol =20:1 ), concentrated and N- benzyl -N-(2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -4 - itacquired [ (3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole -1- yl ) methyl ] benzamide (compound 2 ) (86

を無色結晶として得た。

mp. 103-106 deg C

mg ) as colorless crystal .

mp.103 -106deg C

元素分析値	C39H36N6O·0.5H2Oとして		
elemental analysis values	C39H36N6O*0.5H2O doing		
Calcd.	C, 76.32; H, 6.08;	N,	13.69.
Calcd.	C,76.32;H,6.08;	N,	13.69.
Found	C, 76.38 ; H, 6.15	N,	13.46.
Found	C,76.38 ; H,6.15	N,	13.46.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.89(2H,brs), 2.48 (3H,s), 3.0-3.5(2H,m), 3.05(3H,s), 3.8-4.0(1H, m), 5.02(1H,brs), 5.41(3H,brs), 6.68(1H,s), 7.0 -7.6(17H,m), 7.78-7.87(3H,m).

### 【0031】

#### 実施例 3

##### (化合物 3 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オノ(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に2-フェニルチオアニリン(2.0g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(40mg)を加え、二日間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮して残さに 5%水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)と亜鉛粉末(1.5g)を加え、室温で 3 日間攪拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、濃縮して残さをエーテル-ヘキサンから再結晶して2,8-ジメチル-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 3)(70mg)を無色結晶として得

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);δ 1.89 (2 H, brs ), 2.48 (3 H, s ), 3.0 - 3.5 (2 H, m ), 3.05 (3 H, s ), 3.8 - 4.0 (1 H, m ), 5.02 (1 H, brs ), 5.41 (3 H, brs ), 6.68 (1 H, s ), 7.0 - 7.6 (17 H, m ), 7.78 - 7.87 (3 H, m ).

### [0031]

#### Working Example 3

##### (Production of compound 3 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on two days heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 2 -phenylthio aniline (2.0 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (40 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukomatozugrafii ] (ethylacetate ).

Concentrating, in residue 3 -day period it agitated with room temperature 5% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ) with including zinc powder (1.5 g ).

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Attaching on [shirikagerukaramukomatozugrafii ] (ethylacetate ), concentrating and recrystallization doing residue from ether -hexane 2 and 8 -dimethyl -N- [2 - (phenylthio ) phenyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 3 ) (70

た。

mp. 99-101 deg C

mg ) as colorless crystal .

mp.99-101deg C

元素分析値	C21H22N4Sとして				
elemental analysis values	C21H22N4S doing				
Calcd.	C, 69. 58;	H,	6. 12;	N,	15. 46.
Calcd.	C, 69.58;	H,	6.12 ;	N,	15.46.
Found	C, 69. 36	H,	6. 08	N,	15. 25.
Found	C, 69.36	H,	6. 08	N,	15.25 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.86-2.02(2H,m), 2.47(3H,s), 2.97-3.23(2H,m), 3.06(3H,s), 4.5-4.6(1H,m), 4.92(1H,d,J=7.4Hz), 6.75-6.83(2H,m), 6.99-7.03(2H,m), 7.11-7.23(3H,m), 7.31-7.39(1H,m), 7.54(1H,dd,J=1.4Hz,7.8Hz), 7.82(1H,s).

【0032】

#### 実施例 4

##### (化合物 4 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.66g)のトルエン溶液(20ml)にアニリン(1.7ml)と p-トルエンスルホン酸一水和物(70mg)を加え、8 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮して残さをメタノール(10ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.22g)を加えて室温で12時間攪拌した。

濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加え分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、残さをジイソプロピルエーテルから再結晶して2,8-ジメチル-N-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 4)(0.28

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);de 1.86 - 2.02 (2 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 2.97 - 3.23 (2 H, m ), 3.06 (3 H, s ), 4.5 -4.6 (1 H, m ), 4.92 (1 H, d, J=7.4Hz ), 6.75 - 6.83 (2 H, m ), 6.99 - 7.03 (2 H, m ), 7.11 - 7.23 (3 H, m ), 7.31- 7.39 (1 H, m ), 7.54 (1 H, dd, J=1.4Hz , 7.8Hz), 7.82 (1 H, s ).

[0032]

#### Working Example 4

##### (Production of compound 4 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 8 -hour heating and refluxing it made toluene solution (20 ml ) of(0.66 g ) aniline (1.7 ml ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (70 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

Concentrating, it melted residue in methanol (10 ml ), 12 hours itagitated with room temperature including sodium borohydride \* (0.22 g ).

It concentrated, separating it did including saturated sodium bicarbonate \* water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

It concentrated, recrystallization did residue from diisopropyl ether jp11 and 2 and 8-dimethyl -N- phenyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine

g)を無色結晶として得た。

mp.138-139 deg C

-5-amine (compound 4 ) (0.28 g ) as colorless crystal .

mp.138-139deg C

元素分析値	C15H18N4 として				
elemental analysis values	C15H18N4 doing				
Calcd.	C, 70. 84;	H,	7. 13;	N,	22. 03.
Calcd.	C,70.84;	H,	7.13 ;	N,	22.03 .
Found	C, 70. 90	H,	7. 28	N,	22. 16.
Found	C,70.90	H,	7. 28	N,	22.16 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.78-2.17(2H,m), 2.50(3H,s), 3.18(3H,s), 3.26-3.55(2H,m), 3.69 (1H,d,J=6.2Hz), 4.51-4.58(1H,m), 6.65-6.79(3 H,m), 7.21(2H,t,J=7.8Hz), 8.02(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );δ 1.78 - 2.17 ( 2 H , m ), 2.50 ( 3 H , s ), 3.18 ( 3 H , s ), 3.26 - 3.55 ( 2 H , m ), 3.69( 1 H , d , J=6.2Hz ), 4.51 - 4.58 ( 1 H , m ), 6.65 - 6.79 ( 3 H , m ), 7.21 ( 2 H , t , J=7.8Hz ), 8.02 ( 1 H , s ).

### 【0033】

#### 実施例 5

##### (化合物 5 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オノ(0.70g)のトルエン溶液(20ml)に2-[(4-メトキシフェニル)チオ]アニリン(2.5g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(75mg)を加え、29 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1 から酢酸エチル)に付した。

濃縮して 1.0g の黄色アモルファスを得た。

このうち 0.30g を無水テトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、0 deg C で水素化リチウムアルミニウム(30mg)を加えた。

0 deg C で 45 分間攪拌した。

水を加え、セライトで固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、濃縮して N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラ

### [0033]

#### Working Example 5

##### (Production of compound 5 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 ( 6 H ) -on 29 hour heating and refluxing it made toluene solution ( 20 ml ) of ( 0.70 g ) 2 - [ ( 4 -methoxyphenyl ) thio ] aniline ( 2.5 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate ( 75 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuroamatogurafii ] (From hexane :ethylacetate =1:1 ethylacetate ).

Concentrating, it acquired yellow amorphous of 1.0 g.

0.30 g inside this was melted in anhydrous tetrahydrofuran \* ( 5 ml ), lithium aluminum hydride Niu \* ( 30 mg ) was added with 0 deg C.

45 min it agitated with 0 deg C.

Including water, solid was filtered with celite , mother liquor was extracted with ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with potassium carbonate .

It attached on [shirikagerukaramukuroamatogurafii ] (ethylacetate ), concentrated and N- ( 2 and 8 -dimethyl -5, 6,

ヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-((4-メトキシフェニル)スルファニル)フェニル]アミン(化合物 5)(61mg)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.81-2.06(2H,m), 2.49(3H,s), 3.03-3.23(2H,m), 3.09(3H,s), 3.76(3H,s), 4.50-4.58(1H,m), 4.89(1H,d,J=6.6Hz), 6.68-6.79(4H,m), 7.00-7.07(2H,m), 7.25-7.33(1H,m), 7.49(1H,dd,J=1.6Hz,7.6Hz), 7.87(1H,s).

#### 【0034】

##### 実施例 6

###### (化合物 6 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に2-フェノキシアニリン(1.9g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、22 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:4)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、60 deg C で 2 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、濃縮して N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(2-フェノキシフェニル)アミン(化合物 6)(0.28g)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.92-2.02(1H,m), 2.04-2.13(1H,m), 2.47(3H,s), 3.12(3H,s), 3.24-3.39(2H,m), 4.22(1H,d,J=7.2Hz), 4.54-4.60(1H,m), 6.67-6.74(1H,m), 6.81-6.98(4H,m), 7.01-7.09(2H,m), 7.25-7.33(2H,m), 7.97(1H,s).

#### 【0035】

##### 実施例 7

7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N-itacquired [2 - ( 4 -methoxyphenyl ) sulfanyl ) phenyl ] amine (compound 5 ) (61 mg ) as yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.81 - 2.06 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.03 - 3.23 (2 H, m ), 3.09 (3 H, s ), 3.76(3 H, s ), 4.50 - 4.58 (1 H, m ), 4.89 (1 H, d, J=6.6Hz ), 6.68 - 6.79 (4 H, m ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.25 - 7.33 (1 H, m ), 7.49 (1 H, dd, J=1.6Hz , 7.6Hz ), 7.87 (1 H, s ).

#### [0034]

##### Working Example 6

###### (Production of compound 6 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 22 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 2 -phenoxyaniline (1.9 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:4 ).

Concentrating, in residue 2 hours it agitated with 60 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ), concentrated and N- (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N-itacquired (2 -phenoxy phenyl ) amine (compound 6 ) (0.28 g ) as yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.92 - 2.02 (1 H, m ), 2.04 - 2.13 (1 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.12 (3 H, s ), 3.24 - 3.39 (2 H, m ), 4.22 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.54 - 4.60 (1 H, m ), 6.67 - 6.74 (1 H, m ), 6.81 - 6.98 (4 H, m ), 7.01 - 7.09 (2 H, m ), 7.25 - 7.33 (2 H, m ), 7.97 (1 H, s ).

#### [0035]

##### Working Example 7

## (化合物 7 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オノ(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に2-フェニルアニリン(1.7g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、22 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:4)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、60 deg C で 2 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-酢酸エチルより再結晶して N-[1,1'-ビフェニル]-2-イル-N -(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 7)(0.17g)を無色結晶として得た。

mp. 130-131 deg C

## (Production of compound 7 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 22 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 2 -phenyl aniline (1.7 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:4 ).

Concentrating, in residue 2 hours it agitated with 60 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ethylacetate and N - [1, 1' -biphenyl ] - 2 -yl -N- it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 7 ) (0.17 g ) as colorless crystal .

mp.130-131deg C

元素分析値	C21H22N4·O. 2H2Oとして				
elemental analysis values	C21H22N4*0.2H2O doing				
Calcd.	C, 75. 51 ; H, 6. 76;		N,	16.	77.
Calcd.	C,75.51;H,6.76;		N,	16.	77.
Found	C, 75. 60	; H, 6. 71	N,	16.	75.
Found	C,75.60	; H,6.71	N,	16.	75.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.97-2.03(2H,m), 2.46(3H,s), 3.12(3H,s), 3.31(2H,t,J=6.0Hz), 3.90(1H,d,J=6.9Hz), 4.53-4.59(1H,m), 6.80-6.85(2H,m), 7.12(1H,dd,J=1.8Hz,8.1Hz), 7.24-7.46(6H,m), 7.96(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz);de 1.97 - 2.03 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.12 (3 H, s ), 3.31 (2 H, t, J=6.0Hz ), 3.90 (1 H, d, J=6.9Hz ), 4.53- 4.59 (1 H, m ), 6.80 - 6.85 (2 H, m ), 7.12 (1 H, dd, J=1.8Hz , 8.1Hz ), 7.24 - 7.46 (6 H, m ), 7.96 (1 H, s ).

## 【0036】

## 実施例 8

## (化合物 8 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に 4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(2.2g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、21 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、60 deg C で 20 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-エーテルより再結晶して N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N -(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 8)(0.15g)を無色結晶として得た。

mp. 115-116 deg C

## [0036]

## Working Example 8

## (Production of compound 8 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 21 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (2.2 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

Concentrating, in residue 20 hours it agitated with 60 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ether and N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 8 ) (0.15 g ) as colorless crystal .

mp.115-116deg C

元素分析値		C21H21N4OClとして						
elemental analysis values		C21H21N4OCl doing						
Calcd.		C, 66. 22;	H,	5. 56;	N,	14	. 71.	
Calcd.		C,66.22;	H,	5.56 ;	N,	14	. 71.	
Found		C, 66. 08	;	H,	5. 49	N,	14	. 58.
Found		C,66.08	;	H,	5. 49	N,	14	. 58.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.70-2.16(2H,m), 2.50(3H,s), 3.19(3H,s), 3.29-3.40(1H,m), 3.43-

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.70 - 2.16 (2 H, m ), 2.50 (3 H, s ), 3.19 (3 H, s ), 3.29 - 3.40

3.56(1H,m), 3.64(1H,d,J=6.8Hz), 4.5-4.6(1H, m), 6.64-6.70(2H,m), 6.83-6.93(4H,m), 7.19-7.26(2H,m), 8.03(1H,s).

## 【0037】

## 実施例 9

## (化合物 9 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に 3-(ベンジルオキシ)アニリン(2.0g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、21 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、60 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-エーテルより再結晶して N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-N -(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 9)(0.26g)を無色結晶として得た。

mp. 74-78 deg C

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O·0.1H<sub>2</sub>O として

(1 H, m ), 3.43 -3.56 (1 H, m ), 3.64 (1 H, d, J=6.8Hz ), 4.5 -4.6 (1 H, m ), 6.64 - 6.70 (2 H, m ), 6.83 - 6.93 (4 H, m ), 7.19 -7.26 (2 H, m ), 8.03 (1 H, s ).

## [0037]

## Working Example 9

## (Production of compound 9 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 21 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 3 - (benzylxy ) aniline (2.0 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 60 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ether and N- [3 - (benzylxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 9 ) (0.26 g ) as colorless crystal .

mp.74-78deg C

elemental analysis values

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O\*0.1H<sub>2</sub>O doing

Calcd		C,	72. 94;	H,	6. 73;	N,	15. 47.
Calcd		C,	72.94 ;	H,	6.73 ;	N,	15.47 .
Found		C,	72. 96	H,	6. 68	N,	15. 23.

Found	C,	72. 96	H,	6. 68	N,	15.23 .
-------	----	--------	----	-------	----	---------

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.88-1.99(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.49(3H,s), 3.17(3H,s), 3.26-3.34(1H,m), 3.41-3.50(1H,m), 3.70(1H,d,J=6.6 Hz), 4.50-4.52(1H,m), 5.04(2H,s), 6.28-6.31(2 H,m), 6.39(1H,dd,J=1.5Hz,7.2Hz), 7.11(1H,t,J=7.8Hz), 7.29-7.45(5H,m), 8.02(1H,s).

【0038】

#### 実施例 10

##### (化合物 10 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に3-フェノキシアニリン(1.8g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、60 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:2)に付した。

濃縮し、残さをエーテルより再結晶して N -(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(3-フェノキシフェニル)アミン(化合物 10)(0.20g)を無色結晶として得た。

mp. 113-115 deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz);de 1.88 - 1.99 (1 H, m ), 2.05 - 2.14 (1 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.17 (3 H, s ), 3.26 - 3.34 (1 H, m ), 3.41 - 3.50 (1 H, m ), 3.70 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.50 - 4.52 (1 H, m ), 5.04 (2 H, s ), 6.28 - 6.31 (2 H, m ), 6.39 (1 H, dd, J=1.5Hz , 7.2Hz ), 7.11 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.29 - 7.45 (5 H, m ), 8.02 (1 H, s ).

[0038]

#### Working Example 10

##### (Production of compound 10 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 3 -phenoxyaniline (1.8 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 60 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:2 ).

It concentrated, recrystallization did residue from ether and N -(2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- it acquired (3 -phenoxy phenyl ) amine (compound 10 ) (0.20 g ) as colorless crystal .

mp.113-115deg C

元素分析値	C21H22N4Oとして				
elemental analysis values	C21H22N4O doing				
Calcd.	C, 72. 81;	H,	6. 40;	N,	16. 17.

Calcd.	C,72.81;	H,	6.40 ;	N,	16.17 .
Found	C, 72. 71	H,	6. 42	N,	15. 95.
Found	C,72.71	H,	6. 42	N,	15.95 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.89-2.00(1H,m), 2.06-2.15(1H,m), 2.49(3H,s), 3.17(3H,s), 3.28-3.35(1H,m), 3.42-3.51(1H,m), 3.73(1H,d,J=6.3Hz), 4.48-4.53(1H,m), 6.33-6.42(3H,m), 7.02-7.16(4H,m), 7.30-7.36(2H,m), 8.01(1H,s).

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz);de 1.89 - 2.00 ( 1 H, m ), 2.06 - 2.15 ( 1 H, m ), 2.49 ( 3 H, s ), 3.17 ( 3 H, s ), 3.28 -3.35 ( 1 H, m ), 3.42 - 3.51 ( 1 H, m ), 3.73 ( 1 H, d, J=6.3Hz ), 4.48 - 4.53 ( 1 H, m ), 6.33 - 6.42 ( 3 H, m ), 7.02- 7.16 ( 4 H, m ), 7.30 - 7.36 ( 2 H, m ), 8.01 ( 1 H, s ).

### [0039]

#### 実施例 11

##### (化合物 11 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に4-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(2.4g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、14 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 10 時間 30 分攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルより再結晶して N-[4-((4-クロロフェニル)スルファンイル)フェニル]-N -(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 11)(0.20 g)を無色結晶として得た。

mp. 166-167 deg C

### [0039]

#### Working Example 11

##### (Production of compound 11 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 14 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 4 - [ (4 -chlorophenyl ) thio ] aniline (2.4 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukomato gurafii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

Concentrating, in residue equivalent of 10 hours 30 it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomato gurafii ] (ethylacetate ).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and N- [4 - ( 4 -chlorophenyl ) sulfanyl ) phenyl ] -N- acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 11 ) (0.20 g ) as colorless crystal .

mp.166-167deg C

元素分析値	C21H21N4CISとして			
-------	----------------	--	--	--

elemental analysis values		C21H21N4ClS doing					
Calcd.		C, 63. 54;	H,	5. 33;	N,	14. 11.	
Calcd.		C,63.54;	H,	5.33 ;	N,	14.11 .	
Found		C, 63. 40	;	H,	5. 34	N,	13. 92.
Found		C,63.40	;	H,	5. 34	N,	13.92 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.95-2.05(1H,m), 2.08-2.18(1H,m), 2.50(3H,s), 3.19(3H,s), 3.31-3.39(1H,m), 3.44-3.53(1H,m), 3.91(1H,d,J=6.3 Hz), 4.55(1H,brs), 6.66(2H,d,J=8.7Hz), 7.04-7.07(2H,m), 7.16-7.20(2H,m), 7.34(2H,d,J=8.7Hz), 8.02(1H,s).

#### [0040]

#### 実施例 12

##### (化合物 12 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に4-フェノキシアニリン(1.9g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、18 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、残さをエーテルより再結晶して N -(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)アミン(化合物 12)(0.17g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.95 - 2.05 (1 H, m ), 2.08 - 2.18 (1 H, m ), 2.50 (3 H, s ), 3.19 (3 H, s ), 3.31 -3.39 (1 H, m ), 3.44 - 3.53 (1 H, m ), 3.91 (1 H, d, J=6.3Hz ), 4.55 (1 H, brs ), 6.66 (2 H, d, J=8.7Hz ), 7.04 - 7.07 (2 H, m ), 7.16 - 7.20 (2 H, m ), 7.34 (2 H, d, J=8.7Hz ), 8.02 (1 H, s ).

#### [0040]

#### Working Example 12

##### (Production of compound 12 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 18 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 4 -phenoxyaniline (1.9 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =3:1 ).

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from ether and N- (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- it acquired (4 -phenoxy phenyl ) amine (compound 12 ) (0.17 g ) as colorless crystal .

mp.95-96 deg C

mp.95-96deg C

元素分析値	C21H22N4O·0.1H2Oとして					
elemental analysis values	C21H22N4O*0.1 H2O doing					
Calcd.	C, 72.43;	H, 6.43;	N,	16.09.		
Calcd.	C,72.43;	H,6.43;	N,	16.09.		
Found	C, 72.38	H, 6.51	N,	16.03.		
Found	C,72.38	H,6.51	N,	16.03.		

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.97-2.17(2H,m), 2.45(3H,s), 3.19(3H,s), 3.28-3.54(2H,m), 3.56(1H,d,J=7.2Hz), 4.49(1H,brs), 6.64-6.70(2H,m), 6.91-7.02(5H,m), 7.25-7.33(2H,m), 8.04(1H,s).

#### 【0041】

#### 実施例 13

##### (化合物 13 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に3-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(2.4g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、18 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、残さをエーテル-ヘキサンより再結晶して N-[3-((4-クロロフェニル)スルファンイル)フェニ

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);δ 1.97 - 2.17 (2 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.19 (3 H, s ), 3.28 - 3.54 (2 H, m ), 3.56(1 H, d, J=7.2Hz ), 4.49 (1 H, brs ), 6.64 - 6.70 (2 H, m ), 6.91 - 7.02 (5 H, m ), 7.25 - 7.33 (2 H, m ), 8.04 (1 H, s ).

#### 【0041】

#### Working Example 13

##### (Production of compound 13 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 18 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 3 - [ (4 -chlorophenyl ) thio ] aniline (2.4 g ) with including p-toluenesulfonic acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =3:1 ).

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from ether -hexane and N- [3 - (4 -chlorophenyl ) sulfanyl ] phenyl ] -N-

ル]-N -(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 13)(0.24 g)を無色結晶として得た。

mp. 167-169 deg C

it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 13 ) (0.24 g ) as colorless crystal .

mp.167-169deg C

元素分析値	C21H21N4ClS·0. 2H2Oとして			
elemental analysis values	C21H21N4ClS*0.2H2O doing			
Calcd.	C, 62. 97; H, 5. 39;		N,	13. 99.
Calcd.	C,62.97;H,5.39;		N,	13.99.
Found	C, 62. 86	; H, 5. 31	N,	13. 77.
Found	C,62.86	; H,5.31	N,	13.77 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.89-1.97(1H,m), 2.03-2.18(1H,m), 2.49(3H,s), 3.17(3H,s), 3.29-3.35(1H,m), 3.41-3.49(1H,m), 3.74(1H,brs), 4.48(1H,brs), 6.56(1H,d,J=8.4Hz), 6.60(1H,brs), 6.69(1H,d,J=8.1Hz), 7.14(1H,t,J=8.1Hz), 7.23(4H,s), 7.99(1H,s).

【0042】

#### 実施例 14

##### (化合物 14 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に 5-クロロ-2-(フェニルチオ)アニリン(2.4g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、18 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.89 - 1.97 (1 H, m ), 2.03 - 2.18 (1 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.17 (3 H, s ), 3.29 -3.35 (1 H, m ), 3.41 - 3.49 (1 H, m ), 3.74 (1 H, brs ), 4.48 (1 H, brs ), 6.56 (1 H, d, J=8.4Hz ), 6.60 (1 H, brs ), 6.69 (1 H, d, J=8.1Hz ),7.14 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.23 (4 H, s ), 7.99 (1 H, s ).

【0042】

#### Working Example 14

##### (Production of compound 14 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 18 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 5 -chloro -2- (phenylthio ) aniline (2.4 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =3:1 ).

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、N-[5-クロロ-2-(フェニルスルファニル)フェニル]-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 14)(0.20g)をアモルファスとして得た。

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, N- [ 5 -chloro -2- (phenyl sulfanyl ) phenyl ] -N- it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 14 ) (0.20 g ) as amorphous .

元素分析値	C21H21N4ClS·0. 09ヘキサンとして		
elemental analysis values	C21H21N4ClS*0.09hexane doing		
Calcd.	C, 63. 93; H, 5. 54;		N, 13. 84.
Calcd.	C,63.93;H,5.54;		N, 13.84 .
Found	C, 63. 63	; H, 5. 44	N, 13. 56.
Found	C,63.63	; H,5.44	N, 13.56 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.82-2.01(2H,m), 2.47(3H,s), 2.97-3.23(2H,m), 3.06(3H,s), 4.45-4.53(1H,m), 4.96(1H,d,J=7.2Hz), 6.70-6.77(2H, m), 6.97-7.03(2H,m), 7.13-7.25(3H,m), 7.45(1 H,d,J=8.2Hz), 7.79(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);de 1.82 - 2.01 (2 H, m), 2.47 (3 H, s ), 2.97 - 3.23 (2 H, m ), 3.06 (3 H, s ), 4.45 -4.53 (1 H, m ), 4.96 (1 H, d, J=7.2Hz ), 6.70 - 6.77 (2 H, m ), 6.97 - 7.03 (2 H, m ), 7.13 - 7.25 (3 H, m ), 7.45(1 H, d, J=8.2Hz ), 7.79 (1 H, s ).

#### 【0043】

#### 実施例 15

##### (化合物 15 の製造)

8-イソプロピル-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.41g)のトルエン溶液(10ml)に 4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(2.2g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、24時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫

#### [0043]

#### Working Example 15

##### (Production of compound 15 )

8-isopropyl -2- methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 24 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.41 g ) 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (2.2 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (ethylacetate :hexane =3:1 ).

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice ,

酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1 から酢酸エチル)に付した。

濃縮し、残さを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N -(8-イソプロピル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 15)(0.28g)を無色結晶として得た。

mp. 166-168 deg C

saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From ethylacetate :hexane =1:1 ethylacetate ).

It concentrated, recrystallization did residue from ethylacetate -hexane and N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (8 -isopropyl -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 15 ) (0.28 g ) as colorless crystal .

mp.166-168deg C

元素分析値	C23H25N4OClとして							
elemental analysis values	C23H25N4OCl doing							
Calcd.	C, 67. 55;	H,	6. 16;	N,	13. 70.			
Calcd.	C,67.55;	H,	6.16 ;	N,	13.70 .			
Found	C, 67. 55	;	H,	5. 95	N,	13. 81.		
Found	C,67.55	;	H,	5. 95	N,	13.81 .		

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.18(3H,d,J=7.0Hz), 1.19(3H,d,J=7.0Hz), 1.78-1.93(1H,m), 2.03-2.15(1H,m), 2.48(3H,s), 3.28-3.34(2H,m), 3.65(1H,d,J=6.6Hz), 4.43-4.50(1H,m), 5.24-5.38(1H,m), 6.65-6.71(2H,m), 6.83-6.94(4H,m), 7.18-7.26(2H,m), 8.04(1H,s).

#### 【0044】

#### 実施例 16

##### (化合物 16 の製造)

8-エチル-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.38g)のトルエン溶液(10ml)に4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(2.2g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、20 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );δ 1.18 (3 H, d, J=7.0Hz ), 1.19 (3 H, d, J=7.0Hz ), 1.78 - 1.93 (1 H, m ), 2.03 - 2.15 (1 H, m ), 2.48(3 H, s ), 3.28 - 3.34 (2 H, m ), 3.65 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.43 - 4.50 (1 H, m ), 5.24 - 5.38 (1 H, m ), 6.65 - 6.71 (2 H, m ), 6.83 - 6.94 (4 H, m ), 7.18 - 7.26 (2 H, m ), 8.04 (1 H, s ).

#### [0044]

#### Working Example 16

##### (Production of compound 16 )

8 -ethyl -2- methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 20 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.38 g ) 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (2.2 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1から酢酸エチル)に付した。

濃縮し、残さを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶してN-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(8-エチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物16)(0.33g)を無色結晶として得た。

mp. 132-133 deg C

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (From ethylacetate :hexane = 1:1 ethylacetate).

It concentrated, recrystallization did residue from ethylacetate -hexane and N-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-N-it acquired (8-ethyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5-yl) amine (compound 16) (0.33 g) as colorless crystal.

mp. 132-133 deg C

元素分析値	C22H23N4OClとして						
elemental analysis values	C22H23N4OCl doing						
Calcd.	C, 66.91;	H,	5.8	7;	N,	14	.19.
Calcd.	C, 66.91;	H,	5.8	7;	N,	14	.19.
Found	C, 67.00	H,	5.8	4	N,	14	.30.
Found	C, 67.00	H,	5.8	4	N,	14	.30.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.19(3H,t,J=9.9Hz), 1.91-2.00(1H,m), 2.05-2.16(1H,m), 2.48(3H,s), 3.30-3.38(1H,m), 3.44-3.53(1H,m), 3.63-3.78(3H,m), 4.48-4.50(1H,m), 6.64-6.69(2H,m), 6.84-6.94(4H,m), 7.21-7.26(2H,m), 8.03(1H,s).

#### [0045]

#### 実施例 17

##### (化合物17の製造)

8-イソプロピル-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.39g)のトルエン溶液(10ml)に4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.6g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(29mg)を加え、12時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.5g)を加え、70deg Cで6時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 1.19 (3 H, t, J=9.9Hz), 1.91 - 2.00 (1 H, m), 2.05 - 2.16 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.30 - 3.38 (1 H, m), 3.44 - 3.53 (1 H, m), 3.63 - 3.78 (3 H, m), 4.48 - 4.50 (1 H, m), 6.64 - 6.69 (2 H, m), 6.84 - 6.94 (4 H, m), 7.21 - 7.26 (2 H, m), 8.03 (1 H, s).

#### [0045]

#### Working Example 17

##### (Production of compound 17)

8-isopropyl-2-(trifluoromethyl)-7 and 8-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5(6H)-on 12 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml) of (0.39 g) 4-(4-chlorophenoxy) aniline (1.6 g) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (29 mg).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate.

You washed organic layer with saturated saline, dried with potassium carbonate.

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (1.5 g).

It filtered solid, separating it did including water and the ethylacetate.

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:5)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルより再結晶してN-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(8-イソプロピル-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物17)(0.14g)を無色結晶として得た。

mp. 177 deg C

元素分析値	C23H22N4OClF3 として						
elemental analysis values	C23H22N4OClF3 doing						
Calcd.	C, 59.68; H, .4	.79;	N,	12.10.			
Calcd.	C, 59.68; H, .4	.79;	N,	12.10.			
Found	C, 59.63 ; H, .4	.67	N,	12.11.			
Found	C, 59.63 ; H, .4	.67	N,	12.11.			

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.22(3H,d,J=6.6Hz), 1.24(3H,d,J=6.6Hz), 1.93-2.18(2H,m), 3.41(2H,t,J=6.4Hz), 3.66(1H,d,J=7.0Hz), 4.5-4.6(1H,m), 5.16-5.30(1H,m), 6.67-6.73(2H,m), 6.83-6.97(4H,m), 7.20-7.28(2H,m), 8.22(1H,s).

#### 【0046】

##### 実施例 18

###### (化合物18の製造)

8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.39g)のトルエン溶液(10ml)に4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.9g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)を加え、12時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.7g)を加え、70deg Cで6時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:5 ).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and N-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-N-(8-isopropyl-2-(trifluoromethyl)-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5-yl)amine (compound 17) (0.14 g) as colorless crystal.

mp.177deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.22 (3 H, d, J=6.6Hz), 1.24 (3 H, d, J=6.6Hz), 1.93 - 2.18 (2 H, m), 3.41 (2 H, t, J=6.4Hz), 3.66 (1 H, d, J=7.0Hz), 4.5-4.6 (1 H, m), 5.16 - 5.30 (1 H, m), 6.67 - 6.73 (2 H, m), 6.83 - 6.97 (4 H, m), 7.20 - 7.28 (2 H, m), 8.22 (1 H, s).

#### [0046]

##### Working Example 18

###### (Production of compound 18)

8-methyl-2-(trifluoromethyl)-7 and 8-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5(6H)-on on 12 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml) of (0.39 g) 4-(4-chlorophenoxy)aniline (1.9 g) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate.

You washed organic layer with saturated saline, dried with potassium carbonate.

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (1.7 g).

It filtered solid, separating it did including water and the ethylacetate.

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをピリジン(10ml)に溶かし、ベンゾイルクロリド(1ml)を0deg Cで加え、0deg Cで30分攪拌した。

水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、イソプロピルエーテルを加えて析出した固体を濾去した。

母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-酢酸エチルより再結晶してN-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物18)(0.23g)を無色結晶として得た。

mp. 141 deg C

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, melted residue in pyridine (10 ml), added benzoyl chloride (1 ml) with 0 deg C, 30 minutes agitated with 0 deg C.

separating it did including water, and ethylacetate washed organic layer with saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, it filtered solid which was precipitated including isopropyl ether.

mother liquor it attached on [shirikagerukaramukomatogurafii] (ethylacetate :hexane =1:1).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ethylacetate and N-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-N-acquired (8-methyl-2-(trifluoromethyl)-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5-yl) amine (compound 18) (0.23 g) as colorless crystal.

mp. 141 deg C

元素分析値	C21H18N4OCIF3 として						
elemental analysis values	C21H18N4OCIF3 doing						
Calcd.	C, 58.00; H,	, 4	. 1	7;	N,	12.88.	
Calcd.	C, 58.00; H,	4	. 1	7;	N,	12.88.	
Found	C, 58.07	; H,	. 4	. 0	4	N,	12.88.
Found	C, 58.07	; H,	4	. 0	4	N,	12.88.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 2.06-2.15(2H,m), 3.25(3H,s), 3.43-3.60(2H,m), 3.67(1H,brs), 4.57(1H,brs), 6.65-6.71(2H,m), 6.83-6.95(4H,m), 7.20-7.28(2H,m), 8.21(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 2.06 - 2.15 (2 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.43 - 3.60 (2 H, m), 3.67 (1 H, brs), 4.57 (1 H, brs), 6.65 - 6.71 (2 H, m), 6.83 - 6.95 (4 H, m), 7.20 - 7.28 (2 H, m), 8.21 (1 H, s).

#### 【0047】

#### 実施例 19

##### (化合物19の製造)

8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.39g)のトルエン溶液(10ml)に4-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(1.2g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)を加え、24時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

#### [0047]

#### Working Example 19

##### (Production of compound 19)

8-methyl-2-(trifluoromethyl)-7 and 8-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5(6H)-on 24 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml) of (0.39 g) 4-[(4-chlorophenyl)thio] aniline (1.2 g) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate.

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.7g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を 2 回酢酸エチルで抽出し、有機層を集め硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをテトラヒドロフラン(10ml)に溶かし、無水コハク酸(0.5g)を加え、30 分加熱還流した。

濃縮し、1N 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルより再結晶して N-[4-(4-クロロフェニル)スルファンイル]フェニル]-N -(8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 19)(0.44g)を無色結晶として得た。

mp. 140-141 deg C

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.7 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

It extracted water layer with twice ethylacetate , gathered organic layer and driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, melted residue in tetrahydrofuran (10 ml ), 30 minute heating and refluxing itdid including succinic anhydride (0.5 g ).

It concentrated, separating it did including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid and ethylacetate .

You washed organic layer with 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:2 ).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and N- [ 4 - (4 -chlorophenyl ) sulfanyl ] phenyl ]-N- it acquired (8 -methyl -2- (trifluoromethyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 19 ) (0.44 g ) as colorless crystal .

mp.140-141deg C

元素分析値	C21H18N4SF3Cl	として					
elemental analysis values	C21H18N4SF3Cl	With doing					
Calcd.	C, 55. 94;	H,	, 4	. 02;	N,	12. 4	3.
Calcd.	C,55.94;	H,	4	. 02;	N,	12. 4	3.
Found	C, 56. 13 ;	H,	, 4	. 20	N,	12. 4	2.
Found	C,56.13 ;	H,	4	. 20	N,	12. 4	2.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 2.07-2.16(2H,m), 3.25(3H,s), 3.45-3.55(2H,m), 3.95(1H,d,J=7.2Hz z), 4.6-4.7(1H,m), 6.66-6.71(2H,m), 7.04-7.09 (2H,m), 7.17-7.21(2H,m), 7.34-7.38(2H,m), 8.1 9(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 2.07 - 2.16 (2 H, m), 3.25 (3 H, s ), 3.45 - 3.55 (2 H, m ), 3.95 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.6 -4.7 (1 H, m ), 6.66 - 6.71 (2 H, m ), 7.04 - 7.09 (2 H, m ), 7.17 - 7.21 (2 H, m ), 7.34 - 7.38(2 H, m ), 8.19 (1 H, s ).

【0048】

[0048]

## 実施例 20

## (化合物 20 の製造)

8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.39g)のトルエン溶液(10ml)に 3-(4-フルオロフェノキシ)アニリン(1.0g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)を加え、24 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.7g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをテトラヒドロフラン(10ml)に溶かし、無水コハク酸(0.5g)を加え、30 分加熱還流した。

濃縮し、1N 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルより再結晶して N-[3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-N -(8 -メチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 20)(0.32g)を無色結晶として得た。

mp. 96-97 deg C

## Working Example 20

## (Production of compound 20 )

8 -methyl -2- (trifluoromethyl ) - 7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 24 hour heating and refluxing itmade toluene solution (10 ml ) of (0.39 g ) 3 - (4 -fluorophenoxy ) aniline (1.0 g ) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.7 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, melted residue in tetrahydrofuran (10 ml ), 30 minute heating and refluxing itdid including succinic anhydride (0.5 g ).

It concentrated, separating it did including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid and ethylacetate .

You washed organic layer with 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:2 ).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and N- [3 - (4 -fluorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (8 -methyl -2- (trifluoromethyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 20 ) (0.32 g ) as colorless crystal .

mp.96-97deg C

元素分析値	C21H18N4OF4 として					
elemental analysis values	C21H18N4OF4 doing					
Calcd.	C, 60. 28;	H,	4	. 34;	N,	13. 39.
Calcd.	C,60.28;	H,	4	. 34;	N,	13.39.

Found	C, 60. 25	H,	4	. 36	N,	13. 39.
Found	C,60.25	H,	4	. 36	N,	13.39 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.99-2.17(2H,m), 3.23(3H,s), 3.40-3.57(2H,m), 3.78(1H,d,J=7.2Hz), 4.54-4.60(1H,m), 6.29-6.35(2H,m), 6.39-6.42(1H,m), 6.97-7.06(4H,m), 7.14(1H,t,J=7.8Hz), 8.17(1H,s).

## 【0049】

## 実施例 21

## (化合物 21 の製造)

2-エチル-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.38g)のトルエン溶液(10ml)に3-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.3g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、24 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1 から酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N -(2-エチル-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 21)(0.50g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.30(3H,t,J=7.8Hz), 1.94-2.15(2H,m), 2.74(2H,q,J=7.8Hz), 3.19(3 H,s), 3.29-3.52(2H,m), 3.79(1H,d,J=6.6Hz), 4.47-4.54(1H,m), 6.30-6.44(3H,m), 6.92-7.00(2H, m), 7.10-7.18(1H,m), 7.24-7.32(2H,m), 8.03(1 H,s).

## 【0050】

## 実施例 22

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.99 - 2.17 ( 2 H, m ), 3.23 ( 3 H, s ), 3.40 - 3.57 ( 2 H, m ), 3.78 ( 1 H, d, J=7.2Hz ), 4.54 - 4.60 ( 1 H, m ), 6.29 - 6.35 ( 2 H, m ), 6.39 - 6.42 ( 1 H, m ), 6.97 - 7.06 ( 4 H, m ), 7.14 ( 1 H, t, J=7.8Hz ), 8.17( 1 H, s ).

## 【0049】

## Working Example 2 1

## (Production of compound 21 )

2 -ethyl -8-methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 ( 6 H ) -on 24 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.38 g ) 3 - ( 4 -chlorophenoxy ) aniline (1.3 g ) with including p-toluenesulfonic acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From ethylacetate :hexane =1:1 ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - ( 4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 -ethyl -8-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 21 ) (0.50 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.30 ( 3 H, t, J=7.8Hz ), 1.94 - 2.15 ( 2 H, m ), 2.74 ( 2 H, q, J=7.8Hz ), 3.19 ( 3 H, s ), 3.29 - 3.52( 2 H, m ), 3.79 ( 1 H, d, J=6.6Hz ), 4.47 - 4.54 ( 1 H, m ), 6.30 - 6.44 ( 3 H, m ), 6.92 - 7.00 ( 2 H, m ), 7.10 -7.18 ( 1 H, m ), 7.24 - 7.32 ( 2 H, m ), 8.03 ( 1 H, s ).

## 【0050】

## Working Example 2 2

## (化合物 22 の製造)

2-エチル-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.38g)のトルエン溶液(10ml)に4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.3g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、16 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1 から酢酸エチル)に付した。

濃縮し、イソプロピルエーテルから再結晶して N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N -(2-エチル-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 22)(0.43g)を無色結晶として得た。

mp. 145-146 deg C

## (Production of compound 22 )

2 -ethyl -8-methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 16 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.38 g ) 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.3 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From ethylacetate :hexane =1:1 ethylacetate ).

It concentrated, recrystallization did from isopropyl ether and N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 -ethyl -8-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 22 ) (0.43 g ) as colorless crystal .

mp.145-146deg C

元素分析値		C22H23N4OClとして					
elemental analysis values		C22H23N4OCl doing					
Calcd.		C, 66. 91;	H,	5. 87;	N,	14	. 19.
Calcd.		C,66.91;	H,	5.87 ;	N,	14	. 19.
Found		C, 66. 81	;	H,	5. 88	N,	. 00.
Found		C,66.81	;	H,	5. 88	N,	. 00.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.31(3H,t,J=7.5Hz), 1.93-2.04(1H,m), 2.07-2.16(1H,m), 2.75(2H,q, J=7.5Hz), 3.20(3H,s), 3.30-3.38(1H,m), 3.43-3.53(1H,m), 3.64(1H,d,J=6.6Hz), 4.48-4.53(1H, m), 6.63-6.69(2H,m), 6.84-6.93(4H,m), 7.20-7.26(2H,m), 8.06(1H,s).

【0051】

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz);de 1.31 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.93 - 2.04 (1 H, m ), 2.07 - 2.16 (1 H, m ), 2.75 (2 H, q, J=7.5Hz ), 3.20(3 H, s ), 3.30 - 3.38 (1 H, m ), 3.43 - 3.53 (1 H, m ), 3.64 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.48 - 4.53 (1 H, m ), 6.63 -6.69 (2 H, m ), 6.84 - 6.93 (4 H, m ), 7.20 - 7.26 (2 H, m ), 8.06 (1 H, s ).

[0051]

## 実施例 23

## (化合物 23 の製造)

8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.39g)のトルエン溶液(10ml)に3-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.1g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)を加え、24時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.7g)を加え、70degCで6時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをテトラヒドロフラン(10ml)に溶かし、無水コハク酸(0.5g)を加え、30分加熱還流した。

濃縮し、1N水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物23)(0.32g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.03-2.14(2H,m), 3.23(3H,s), 3.45-3.54(2H,m), 3.78(1H,d,J=7.8Hz), 4.56-4.59(1H,m), 6.32-6.45(3H,m), 6.93-7.00(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.26-7.33(2H,m), 8.19(1H,s).

## 【0052】

## 実施例 24

## (化合物 24 の製造)

8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.36g)のトルエン溶液(10ml)に4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.4g)とp-トルエンスルホン

## Working Example 2 3

## (Production of compound 23 )

8 -methyl -2- (trifluoromethyl ) - 7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 24 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.39 g ) 3 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.1 g ) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.7 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted residue in tetrahydrofuran (10 ml ), 30 minute heating and refluxing it did including succinic anhydride (0.5 g ).

It concentrated, separating it did including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid and ethylacetate .

You washed organic layer with 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (8 -methyl -2- (trifluoromethyl ) - 5,6,7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 23 ) (0.32 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);δ 2.03 - 2.14 (2 H, m), 3.23 (3 H, s), 3.45 - 3.54 (2 H, m), 3.78 (1 H, d, J=7.8Hz), 4.56 - 4.59 (1 H, m), 6.32 - 6.45 (3 H, m), 6.93 - 7.00 (2 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.26 - 7.33 (2 H, m), 8.19 (1 H, s).

## 【0052】

## Working Example 2 4

## (Production of compound 24 )

8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.36 g ) 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.4 g )

酸一水和物(42mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.2g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1 からエタノール:酢酸エチル=1:10)に付した。

濃縮し、残さをエーテルから再結晶して N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N -(8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロビリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 24)(0.43g)を無色結晶として得た。

mp. 136-138 deg C

with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (42 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.2 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From hexane :ethylacetate =1:1 ethanol :ethylacetate =1:10 ).

It concentrated, recrystallization did residue from ether and N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (8 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 24 ) (0.43 g ) as colorless crystal .

mp.136-138deg C

元素分析値		C20H19N4OClとして					
elemental analysis values		C20H19N4OCl doing					
Calcd.		C, 65. 48;	H,	5. 22;	N,	15. 2	7.
Calcd.		C,65.48;	H,	5.22 ;	N,	15. 2	7.
Found		C, 65. 38	;	H,	5. 17	N,	15. 2
Found		C,65.38	;	H,	5. 17	N,	15. 2

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 2.01-2.18(2H,m), 3.19(3H,s), 3.36-3.57(2H,m), 3.67(1H,d,J=7.0Hz), 4.5-4.6(1H,m), 6.65-6.72(2H,m), 6.83-6.94(4H,m), 7.20-7.26(2H,m), 8.12(1H,s), 8.52(1H,s).

【0053】

実施例 25

(化合物 25 の製造)

8-メチル-7,8-ジヒドロビリド[2,3-d]ピリミジン-5(6 H)-オン(0.36g)のトルエン溶液(10ml)に 2-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(1.6g)と p-トルエンス

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);de 2.01 - 2.18 (2 H, m ), 3.19 (3 H, s ), 3.36 - 3.57 (2 H, m ), 3.67 (1 H, d, J=7.0Hz ), 4.5 -4.6 (1 H, m ), 6.65 - 6.72 (2 H, m ), 6.83 - 6.94 (4 H, m ), 7.20 - 7.26 (2 H, m ), 8.12 (1 H, s ), 8.52(1 H, s ).

[0053]

Working Example 2 5

(Production of compound 25 )

8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on 19 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.36 g ) 2 - [ (4 -chlorophenyl ) thio ] aniline (1.6

ルホン酸一水和物(42mg)を加え、19 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.2g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付した。

濃縮し、N-[2-((4-クロロフェニル)スルファニル)フェニル]-N -(8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 25)(0.37 g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.91-2.05(2H,m), 2.99-3.33(2H,m), 3.09(3H,s), 4.52-4.61(1H,m), 4.89(1H,d,J=7.6Hz), 6.73-6.84(2H,m), 6.90-6.97(2H,m), 7.12-7.18(2H,m), 7.32-7.41(1H,m), 7.52(1H,dd,J=1.4Hz,7.6Hz), 7.92(1H,s), 8.48(1H,s).

#### 【0054】

##### 実施例 26

###### (化合物 26 の製造)

2-エチル-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オノン(0.38g)のトルエン溶液(10ml)に 2-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(1.4g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、39 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 5 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液し

g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (42 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.2 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (basic silica gel , hexane :ethylacetate =2:1 ).

It concentrated, N- [2 - (4 -chlorophenyl ) sulfanyl ] phenyl ] -N- it acquired (8 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 25 ) (0.37 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.91 - 2.05 (2 H, m ), 2.99 - 3.33 (2 H, m ), 3.09 (3 H, s ), 4.52 - 4.61 (1 H, m ), 4.89 (1 H, d, J=7.6Hz ), 6.73 - 6.84 (2 H, m ), 6.90 - 6.97 (2 H, m ), 7.12 - 7.18 (2 H, m ), 7.32 - 7.41 (1 H, m ), 7.52 (1 H, dd, J=1.4Hz , 7.6Hz ), 7.92 (1 H, s ), 8.48 (1 H, s ).

#### [0054]

##### Working Example 2 6

###### (Production of compound 26 )

2 -ethyl -8-methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 39 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.38 g ) 2 - [ (4 -chlorophenyl ) thio ] aniline (1.4 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 5 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the

た。

水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1 から酢酸エチル)に付した。

さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)に付した、濃縮し、残さをイソプロピルエーテルから再結晶して N-[2-((4-クロロフェニル)スルファニル)フェニル]-N -(2-エチル-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物26)(0.11g)を無色結晶として得た。

mp. 99-100 deg C

元素分析値	C22H23N4ClSとして				
elemental analysis values	C22H23N4ClS doing				
Calcd.	C, 64. 30;	H,	5. 64;	N,	13. 63.
Calcd.	C,64.30;	H,	5.64 ;	N,	13.63 .
Found	C, 64. 04	;	H,	5. 52	N,
Found	C,64.04	;	H,	5. 52	N,

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.30(3H,t,J=7.6Hz), 1.81-2.03(2H,m), 2.73(2H,q,J=7.6Hz), 2.99-3.28(2H,m), 3.10(3H,s), 4.52-4.60(1H,m), 4.85(1H,d,J=6.8Hz), 6.71-6.79(1H,m), 6.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.89-6.97(2H,m), 7.10-7.17(2H,m), 7.31-7.40(1H,m), 7.50(1H,dd,J=1.8Hz,7.6Hz), 7.91(1H,s).

#### 【0055】

#### 実施例 27

#### (化合物 27 の製造)

2-エチル-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.38g)のトルエン溶液(10ml)に3-(4-フルオロフェノキシ)アニリン(1.2g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、17 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾

ethylacetate .

Extracting water layer with ethylacetate , gathering organic layer and washingwith saturated saline it dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From hexane :ethylacetate =1:1 ethylacetate ).

Furthermore it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic silica gel , hexane :ethylacetate =4 : 1 ), it concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and N- [2 - (4 -chlorophenyl ) sulfanyl ] phenyl ] -N- it acquired (2 -ethyl -8-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 26 ) (0.11 g ) as colorless crystal .

mp.99-100deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );δ 1.30 (3 H, t, J=7.6Hz ), 1.81 - 2.03 (2 H, m ), 2.73 (2 H, q, J=7.6Hz ), 2.99 - 3.28 (2 H, m ), 3.10(3 H, s ), 4.52 - 4.60 (1 H, m ), 4.85 (1 H, d, J=6.8Hz ), 6.71 - 6.79 (1 H, m ), 6.83 (1 H, d, J=8.4Hz ), 6.89 - 6.97 (2 H, m ), 7.10 - 7.17 (2 H, m ), 7.31 - 7.40 (1 H, m ), 7.50 (1 H, dd, J=1.8Hz , 7.6Hz ), 7.91 (1 H, s ).

#### [0055]

#### Working Example 2 7

#### (Production of compound 27 )

2 -ethyl -8-methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 17 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.38 g ) 3 - (4 -fluorophenoxy ) aniline (1.2 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with

燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1 から酢酸エチル)に付した。

さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付した、濃縮して N -(2-エチル-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 27) (0.32g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.30(3H,t,J=7.8Hz), 1.82-2.15(2H,m), 2.73(2H,q,J=7.8Hz), 3.18(3H,s), 3.26-3.53(2H,m), 3.79(1H,d,J=6.6Hz), 4.46-4.54(1H,m), 6.28-6.33(2H,m), 6.36-6.42(1H,m), 6.99-7.03(4H,m), 7.12(1H,t,J=8.4Hz), 8.03(1H,s).

#### 【0056】

#### 実施例 28

##### (化合物 28 の製造)

8-メチル-2-プロピル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に 2-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(1.2g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)を加え、36 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.7g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From hexane :ethylacetate =1:1 ethylacetate ).

Furthermore it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic silica gel , hexane :ethylacetate =2:1 ), concentrating, N- (2 -ethyl -8-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl )-N- it acquired [3 - (4 -fluorophenoxy ) phenyl ] amine (compound 27) (0.32 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);δ 1.30 (3 H, t, J=7.8Hz ), 1.82 - 2.15 (2 H, m ), 2.73 (2 H, q, J=7.8Hz ), 3.18 (3 H, s ), 3.26 - 3.53 (2 H, m ), 3.79 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.46 - 4.54 (1 H, m ), 6.28 - 6.33 (2 H, m ), 6.36 - 6.42 (1 H, m ), 6.99 - 7.03 (4 H, m ), 7.12 (1 H, t, J=8.4Hz ), 8.03 (1 H, s ).

#### [0056]

#### Working Example 2 8

##### (Production of compound 28 )

8 -methyl -2- propyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 36 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.35 g ) 2 - [ (4 -chlorophenyl ) thio ] aniline (1.2 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.7 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付した。

濃縮して残さをヘキサン-イソプロピルエーテルから再結晶して N-[2-((4-クロロフェニル)スルファンイル)フェニル]-N -(8-メチル-2-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 28)(0.17g)を無色結晶として得た。

mp. 98-99 deg C

元素分析値  $C_{23}H_{25}N_4ClS$  として

Calcd	C,	65. 00;	H,	5. 93;	N,	13. 18.
Calcd	C,	65.00 ;	H,	5.93 ;	N,	13.18 .
Found	C,	64. 74	H,	5. 93	N,	13. 18.
Found	C,	64. 74	H,	5. 93	N,	13.18 .

$^1H$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 0.99(3H,t,J=7.5Hz), 1.73-1.88(2H,m), 1.89-2.01(2H,m), 2.68(2H,t,J=7.8Hz), 3.01-3.09(1H,m), 3.09(3H,s), 3.17-3.25(1H,m), 4.53-4.58(1H,m), 4.89(1H,d,J=7.2Hz), 6.73-6.78(1H,m), 6.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.90-6.97(2H,m), 7.12-7.16(2H,m), 7.33-7.38(1H,m), 7.50(1H,dd,J=1.5Hz,7.8Hz), 7.90(1H,s).

#### [0057]

#### 実施例 29

##### (化合物 29 の製造)

8-メチル-2-プロピル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.1g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)を加え、22時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.7g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =2:1 ).

Concentrating, recrystallization doing residue from hexane -isopropyl ether , N- [ 2 - ( 4 -chlorophenyl ) sulfanyl ) phenyl J-N- it acquired (8 -methyl -2- propyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 28 ) (0.17 g ) as colorless crystal .

mp.98-99deg C

elemental analysis values

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>ClS doing

$^{13}H$ -nmr (CDCl<sub>3</sub>,300MHz);de 0.99 (3 H, t, J=7.5Hz), 1.73 - 1.88 (2 H, m), 1.89 - 2.01 (2 H, m), 2.68 (2 H, t, J=7.8Hz), 3.01 - 3.09 (1 H, m), 3.09 (3 H, s), 3.17 - 3.25 (1 H, m), 4.53 - 4.58 (1 H, m), 4.89 (1 H, d, J=7.2Hz), 6.73 - 6.78 (1 H, m), 6.83 (1 H, d, J=8.4Hz), 6.90 - 6.97 (2 H, m), 7.12 - 7.16 (2 H, m), 7.33 - 7.38 (1 H, m), 7.50 (1 H, dd, J=1.5Hz, 7.8Hz), 7.90 (1 H, s).

#### [0057]

#### Working Example 2 9

##### (Production of compound 29)

8 -methyl -2- propyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on 22 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.35 g ) 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.1 g ) with including p-toluenesulfonic acid monohydrate (32 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.7 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice ,

酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1 からヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付した。

濃縮して残さをイソプロピルエーテルから再結晶してN-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N -(8-メチル-2-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 29)(0.38g)を無色結晶として得た。

mp. 126-127 deg C

元素分析値		C23H25N4OClとして					
elemental analysis values		C23H25N4OCl doing					
Calcd.		C, 67. 55;	H,	6. 16;	N,	13. 70.	
Calcd.		C,67.55;	H,	6.16 ;	N,	13.70 .	
Found		C, 67. 47	H,	6. 07	N,	13. 61.	
Found		C,67.47	H,	6. 07	N,	13.61 .	

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.00(3H,t,J=7.4Hz), 1.71-1.90(2H,m), 1.92-2.16(2H,m), 2.69(2H,t,J=7.4Hz), 3.19(3H,s), 3.28-3.56(2H,m), 3.65(1 H,d,J=6.6Hz), 4.47-4.55(1H,m), 6.64-6.70(2H, m), 6.83-6.93(4H,m), 6.95-7.26(2H,m), 8.06(1 H,s).

#### 【0058】

#### 実施例 30

##### (化合物 30 の製造)

8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6 H)-オン(0.36g)のトルエン溶液(10ml)に1,1'-ビフェニル-3-アミン(1.1g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(42mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.2g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From hexane :ethylacetate =2:1 hexane :ethylacetate =1:1 ).

Concentrating, recrystallization doing residue from isopropyl ether , N- [ 4 - ( 4 -chlorophenoxy ) phenyl ]- it acquired (8 -methyl -2- propyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 29 ) (0.38 g ) as colorless crystal .

mp.126-127deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );δ 1.00 (3 H, t, J=7.4Hz ), 1.71 - 1.90 (2 H, m ), 1.92 - 2.16 (2 H, m ), 2.69 (2 H, t, J=7.4Hz ), 3.19(3 H, s ), 3.28 - 3.56 (2 H, m ), 3.65 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.47 - 4.55 (1 H, m ), 6.64 - 6.70 (2 H, m ), 6.83 -6.93 (4 H, m ), 6.95 - 7.26 (2 H, m ), 8.06 (1 H, s ).

#### [0058]

#### Working Example 30

##### (Production of compound 30 )

8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) off(0.36 g ) 1, 1' -biphenyl -3- amine (1.1 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (42 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.2 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1から酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮して残さをヘキサン-酢酸エチルから再結晶してN-[1,1'-ビフェニル]-3-イル-N-(8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物30)(0.30g)を無色結晶として得た。

mp. 164-165 deg C

元素分析値		C20H20N4として							
elemental analysis values		C20H20N4 doing							
Calcd.		C, 75. 92;		H,	6. 3	7;	N,	1	7.
Calcd.		C,75.92;		H,	6. 3	7;	N,	1	7.
Found		C, 75. 81		H,	6. 2	4	N,	1	7.
Found		C,75.81		H,	6. 2	4	N,	1	7.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.98-2.25(2H,m), 3.19(3H,s), 3.33-3.60(2H,m), 3.82(1H,d,J=7.0Hz), 4.61-4.69(1H,m), 6.66-6.71(1H,m), 6.88(1H,t,J=1.8Hz), 6.97-7.02(1H,m), 7.29(1H,t,J=8.0Hz), 7.35-7.47(4H,m), 7.53-7.59(2H,m), 8.14(1H,s), 8.52(1H,s).

#### 【0059】

#### 実施例 31

##### (化合物31の製造)

7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に2-(フェニルチオ)アニリン(1.4g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(45mg)を加え、26時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.4g)を加え、70deg Cで6時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液し

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukomatogurafii] (From hexane :ethylacetate =1:1 ethylacetate :ethanol =10:1 ).

Concentrating, recrystallization doing residue from hexane -ethylacetate, N-[1, 1'-biphenyl]-3-yl-N- it acquired (8-methyl-5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 30) (0.30 g) as colorless crystal .

mp.164-165deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);de 1.98 - 2.25 (2 H, m), 3.19 (3 H, s), 3.33 - 3.60 (2 H, m), 3.82 (1 H, d, J=7.0Hz), 4.61 - 4.69 (1 H, m), 6.66 - 6.71 (1 H, m), 6.88 (1 H, t, J=1.8Hz), 6.97 - 7.02 (1 H, m), 7.29 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.35 - 7.47 (4 H, m), 7.53 - 7.59 (2 H, m), 8.14 (1 H, s), 8.52 (1 H, s).

#### [0059]

#### Working Example 31

##### (Production of compound 31)

7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on 26 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml) of (0.35 g) 2 - (phenylthio) aniline (1.4 g) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (45 mg).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline, dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (2.4 g).

It filtered solid, separating it did including water and the

た。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1から酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残さをエーテルから再結晶してN-[2-(フェニルスルファンイル)フェニル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物31)(60mg)を無色結晶として得た。

mp. 159-161 deg C

ethylacetate.

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (From hexane :ethylacetate =1:1 ethylacetate :ethanol =10:1).

It concentrated, recrystallization did residue from ether and N-[2-(phenyl sulfanyl) phenyl]-N-it acquired (5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl) amine (compound 31) (60 mg) as colorless crystal.

mp.159-161deg C

元素分析値	C19H18N4S·0.1H2Oとして			
elemental analysis values	C19H18N4S*0.1 H2O doing			
Calcd.	C, 67. 87;	H, 5. 46;	N,	16. 66.
Calcd.	C,67.87;	H,5.46;	N,	16.66 .
Found	C, 67. 90	H, 5. 15	N,	16. 36.
Found	C,67.90	H,5.15	N,	16.36 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.92-1.97(2H,m), 3.16-3.23(1H,m), 3.30-3.34(1H,m), 4.58-4.63(1H,m), 4.97(1H,d,J=7.5Hz), 5.41(1H,brs), 6.76-6.85(2H,m), 7.01-7.04(2H,m), 7.10-7.22(3H,m), 7.34-7.39(1H,m), 7.56(1H,dd,J=1.5Hz,7.5Hz), 7.92(1H,s), 8.38(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz);de 1.92 - 1.97 (2 H, m ), 3.16 - 3.23 (1 H, m ), 3.30 - 3.34 (1 H, m ), 4.58 -4.63 (1 H, m ), 4.97 (1 H, d, J=7.5Hz ), 5.41 (1 H, brs ), 6.76 - 6.85 (2 H, m ), 7.01 - 7.04 (2 H, m ), 7.10 - 7.22(3 H, m ), 7.34 - 7.39 (1 H, m ), 7.56 (1 H, dd, J=1.5Hz , 7.5Hz ), 7.92 (1 H, s ), 8.38 (1 H, s ).

#### 【0060】

#### 実施例 32

##### (化合物32の製造)

7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に2-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(1.7g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(45mg)を加え、27時間加熱還流した。

#### [0060]

#### Working Example 32

##### (Production of compound 32 )

7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 27 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 2 - [ (4 -chlorophenyl ) thio ] aniline (1.7 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (45 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate.

You washed organic layer with saturated saline, dried with potassium carbonate.

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.4 g ).

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.4g)を加え、70 deg Cで6時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1から酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-エーテルから再結晶してN-[2-((4-クロロフェニル)スルファンイル)フェニル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物32)(40mg)を無色結晶として得た。

mp. 142-145 deg C

It filtered solid, separating it did including water and the ethylacetate.

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From hexane :ethylacetate =1:1 ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ether and N-[2 - (4 -chlorophenyl ) sulfanyl ] phenyl ] -N- it acquired (5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ) amine (compound 32 ) (40 mg ) as colorless crystal .

mp.142-145deg C

元素分析値	C19H17N4ClS·0.1H2Oとして						
elemental analysis values	C19H17N4ClS*0.1 H2O doing						
Calcd.	C, 61. 56; H,		4. 68;	N,	15. 1	1.	
Calcd.	C,61.56;H,		4.68 ;	N,	15. 1	1.	
Found	C, 61. 67	; H,	4. 50	N,	14. 8	7.	
Found	C,61.67	; H,	4. 50	N,	14. 8	7.	

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.91-2.05(2H,m), 3.13-3.26(1H,m), 3.34-3.42(1H,m), 4.58-4.67(1H,m), 4.97(1H,d,J=7.4Hz), 5.42(1H,brs), 6.74-6.97(4H,m), 7.13-7.19(2H,m), 7.38(1H,dt,J<sub>a</sub>=1.8Hz,J<sub>t</sub>=8.6Hz), 7.52(1H,dd,J=1.8Hz,7.6Hz), 8.0(1H,s), 8.41(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);de 1.91 - 2.05 (2 H, m ), 3.13 - 3.26 (1 H, m ), 3.34 - 3.42 (1 H, m ), 4.58 - 4.67 (1 H, m ), 4.97 (1 H, d, J=7.4Hz ), 5.42 (1 H, brs ), 6.74 - 6.97 (4 H, m ), 7.13 - 7.19 (2 H, m ), 7.38 (1 H, dt, J<sub>a</sub>=1.8Hz , J<sub>t</sub>=8.6Hz ), 7.52 (1 H, dd, J=1.8Hz , 7.6Hz ), 8.00 (1 H, s ), 8.41 (1 H, s ).

### 【0061】

#### 実施例 33

##### (化合物 33 の製造)

5-クロロピリド[2,3-d]ピリミジン(0.12g)と2-(フェニルチオ)アニリン(0.73g)のエタノール溶液(10ml)に4N 塩酸(酢酸エチル溶液、0.36ml)を加え、50 deg C で2時間加熱した。

飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルから酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

### [0061]

#### Working Example 33

##### (Production of compound 33 )

5 -chloro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine (0.12 g ) with 2 - hours it heated to ethanol solution (10 ml ) of(phenylthio ) aniline (0.73 g ) with 50 deg C including 4 N hydrochloric acid (ethylacetate solution , 0.36ml ).

separating it did including saturated sodium bicarbonate \* water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From ethylacetate ethylacetate :ethanol =10:1 ).

濃縮し、N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]-N-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イルアミン(化合物 33)(0.23g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 7.09(1H,d,J=5.4Hz), 7.18-7.29(6H,m), 7.47-7.52(2H,m), 7.59(1H,dd,J=1.5Hz,8.1Hz), 7.68(1H,dd,J=1.5Hz,7.5Hz), 8.83(1H,d,J=5.4Hz), 9.19(1H,s), 9.42(1H,s).

### 【0062】

#### 実施例 34

##### (化合物 34 の製造)

8-メチル-2-プロピル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オノ(0.21g)のトルエン溶液(5ml)に4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]アニリン(0.49g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(19mg)を加え、22 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(3ml)と亜鉛粉末(1.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、テトラヒドロフラン(5ml)と無水コハク酸(0.15g)を加え、1 時間加熱還流した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付した。

濃縮し、N-[4-((3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル]-N-(8-メチル-2-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 34)(50mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 0.98(3H,t,J=7.4Hz), 1.74-1.85(2H,m), 1.89-2.10(2H,m), 2.64-2.72(2H,m), 3.17(3H,s), 3.24-3.50(2H,m), 3.69(1H,

It concentrated, N-[2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] -N- pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ylamine (compound 33 ) (0.23 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 7.09 ( 1 H, d, J=5.4Hz ), 7.18 - 7.29 ( 6 H, m ), 7.47 - 7.52 ( 2 H, m ), 7.59 ( 1 H, dd, J=1.5Hz , 8.1Hz ), 7.68(1 H, dd, J=1.5Hz , 7.5Hz ), 8.83 ( 1 H, d, J=5.4Hz ), 9.19 ( 1 H, s ), 9.42 ( 1 H, s ).

### [0062]

#### Working Example 34

##### (Production of compound 34 )

8 -methyl -2- propyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 ( 6 H ) -on 22 hour heating and refluxing it made toluene solution ( 5 ml ) of(0.21 g ) 4 - [ ( 3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole -1- yl ) methyl ] aniline ( 0.49 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate ( 19 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid ( 5 ml ), tetrahydrofuran ( 3 ml ) with including zinc powder ( 1.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, 1 hour heating and refluxing it did tetrahydrofuran ( 5 ml ) with including succinic anhydride ( 0.15 g ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1 ).

It concentrated, N- [4 - ( 3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole -1- yl ) methyl ] phenyl ] -N- it acquired (8 -methyl -2- propyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 34 ) (50 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 0.98 ( 3 H, t, J=7.4Hz ), 1.74 - 1.85 ( 2 H, m ), 1.89 - 2.10 ( 2 H, m ), 2.64 - 2.72 ( 2 H, m ), 3.17 ( 3 H, s ), 3.24 - 3.50 ( 2 H, m ),

brs), 4.50(1H,brs), 5.28(2H,s), 6.57(2H,d,J=8.8 Hz), 6.63(1H,s), 6.99(2H,d,J=8.8Hz), 7.28-7.45 (4H,m), 7.84-7.89(2H,m), 8.02(1H,s).

## 【0063】

## 実施例 35

## (化合物 35 の製造)

8-メチル-2-プロピル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に 4-(6-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)フェニルアミン(0.61g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)を加え、22 時間加熱還流した。

水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.7g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、テトラヒドロフラン(10ml)と無水コハク酸(0.25g)を加え、1 時間加熱還流した。

1N 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルから再結晶して 8-メチル-N-[4-(6-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)フェニル]-2 -プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 35)(0.19g)を無色結晶として得た。

mp. 174 deg C

3.69 (1 H, brs ), 4.50 (1 H, brs ), 5.28 (2 H, s ), 6.57 (2 H, d, J=8.8Hz ), 6.63 (1 H, s ), 6.99 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.28 - 7.45 (4 H, m ), 7.84 - 7.89 (2 H, m ), 8.02 (1 H, s ).

## [0063]

## Working Example 35

## (Production of compound 35 )

8 -methyl -2- propyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 22 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.35 g ) 4 - (6 -methyl -1, 3-benzothiazole -2- yl ) phenyl amine (0.61 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ).

Including water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.7 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, 1 hour heating and refluxing it did tetrahydrofuran (10 ml ) with including succinic anhydride (0.25 g ).

separating it did including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid , and ethylacetate with water the one time washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and 8 -methyl -N- [4 - (6 -methyl -1, 3- benzothiazole -2- yl ) phenyl ] -2 -propyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 35 ) (0.19 g ) as colorless crystal .

mp.174deg C

元素分析値	C25H27N5Sとして				
elemental analysis values	C25H27N5S doing				
Calcd.	C, 69. 90;	H,	6. 34;	N,	16. 30.

Calcd.	C,69.90;	H,	6.34 ;	N,	16.30 .
Found	C, 69. 65	H,	6. 20	N,	16. 22.
Found	C,69.65	H,	6. 20	N,	16.22 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.00(3H,t,J=7.2Hz), 1.75-1.87(2H,m), 1.96-2.06(1H,m), 2.12-2.22(1H,m), 2.48(3H,s), 2.70(2H,t,J=7.8Hz), 3.20(3H,s), 3.33-3.39(1H,m), 3.44-3.53(1H,m), 4.12(1H,brs), 4.64(1H,brs), 6.72(2H,d,J=8.7Hz), 7.24-7.27(1H,m), 7.65(1H,s), 7.85-7.95(3H,m), 8.06(1H,s).

#### 【0064】

##### 実施例 36

###### (化合物 36 の製造)

2,8-ジメチル-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 3)(95mg)を、キラルカラム(CHIRALCEL OJ、ヘキサン:エタノール=85:15)に付し、光学活性体(化合物 36)(44mg、>99%ee)を油状物として得た。

旋光度検出器(Shodex OR-2、測定波長 470nm)にて旋光性を測定したところ、(-)方向を示した。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは化合物 3 と一致した。

#### 【0065】

##### 実施例 37

###### (化合物 37 の製造)

2,8-ジメチル-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 3)(95mg)を、キラルカラム(CHIRALCEL OJ、ヘキサン:エタノール=85:15)に付し、光学活性体(化合物 37)(41mg、>99%ee)を油状物として得た。

旋光度検出器(Shodex OR-2、測定波長 470nm)にて旋光性を測定したところ、(+)方向を示した。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは化合物 3 と一致した。

#### 【0066】

##### 実施例 38

###### (化合物 38 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.50g)のトルエン溶液(15ml)に 2-[(3-クロロフェニル)チオ]アニリン(2.2g)と p-トルエンス

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.00 ( 3 H , t, J=7.2Hz ), 1.75 - 1.87 ( 2 H , m ), 1.96 - 2.06 ( 1 H , m ), 2.12 - 2.22 ( 1 H , m ), 2.48 ( 3 H , s ), 2.70 ( 2 H , t, J=7.8Hz ), 3.20 ( 3 H , s ), 3.33 - 3.39 ( 1 H , m ), 3.44 - 3.53 ( 1 H , m ), 4.12 ( 1 H , brs ), 4.64 ( 1 H , brs ), 6.72 ( 2 H , d, J=8.7Hz ), 7.24 - 7.27 ( 1 H , m ), 7.65 ( 1 H , s ), 7.85 - 7.95 ( 3 H , m ), 8.06 ( 1 H , s ).

#### [0064]

##### Working Example 36

###### (Production of compound 36 )

2 and 8 -dimethyl -N- [ 2 - ( phenylthio ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 3 ) (95 mg ), it attached on chiral column (Chiralcel OJ, hexane :ethanol =85:15 ), it acquired optical isomer (compound 36 ) (44 mg , >99%ee ) as oil .

When optical rotation was measured with optical rotation detector (Shodex OR-2, measurement wavelength 470nm ), (-) direction was shown.

<sup>1</sup>H-nmr spectrum agreed with compound 3.

#### [0065]

##### Working Example 37

###### (Production of compound 37 )

2 and 8 -dimethyl -N- [ 2 - ( phenylthio ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 3 ) (95 mg ), it attached on chiral column (Chiralcel OJ, hexane :ethanol =85:15 ), it acquired optical isomer (compound 37 ) (41 mg , >99%ee ) as oil .

When optical rotation was measured with optical rotation detector (Shodex OR-2, measurement wavelength 470nm ), (+) direction was shown.

<sup>1</sup>H-nmr spectrum agreed with compound 3.

#### [0066]

##### Working Example 38

###### (Production of compound 38 )

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6H ) -on 24 hour heating and refluxing it made toluene solution (15 ml ) of(0.50 g ) 2 - [ ( 3 -chlorophenyl ) thio ] aniline (2.2

ルホン酸一水和物(58mg)を加え、24 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(15 ml)、テトラヒドロフラン(8ml)と亜鉛粉末(3.1g)を加え、70 deg C で 3 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(エタノール:酢酸エチル=1:10)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルから再結晶して N-[2-((3-クロロフェニル)スルファンイル)フェニル]-N -(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 38)(0.12g)を無色結晶として得た。

mp. 185-186 deg C

g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (58 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 3 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (15 ml ), tetrahydrofuran (8 ml ) with including zinc powder (3.1 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (ethanol :ethylacetate =1:10 ).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and N - [2 - (3 -chlorophenyl ) sulfanyl ] phenyl ] -N- it acquired (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 38 ) (0.12 g ) as colorless crystal .

mp.185-186deg C

元素分析値	C20H19N4ClS·0. 1EtOAcとして					
elemental analysis values	C20H19N4ClS*0.1 EtOAc doing					
Calcd.	C, 62. 55; H,		5. 09;	N,	14	. 30.
Calcd.	C,62.55;H,		5.09 ;	N,	14	. 30.
Found	C, 62. 56	; H,	5. 30	N,	14	. 02.
Found	C,62.56	; H,	5. 30	N,	14	. 02.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.84-2.02(2H,m), 2.45(3H,s), 3.10-3.44(2H,m), 4.57-4.65(1H,m), 4.92(1H,d,J=7.4Hz), 5.67(1H,brs), 6.75-6.95(4 H,m), 7.05-7.15(2H,m), 7.35-7.43(1H,m), 7.52 (1H,dd,J=1.4Hz,7.4Hz), 7.94(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.84 - 2.02 ( 2 H, m ), 2.45 ( 3 H, s ), 3.10 - 3.44 ( 2 H, m ), 4.57 - 4.65 ( 1 H, m ), 4.92 ( 1 H, d, J=7.4Hz ), 5.67 ( 1 H, brs ), 6.75 - 6.95 ( 4 H, m ), 7.05 - 7.15 ( 2 H, m ), 7.35 - 7.43 ( 1 H, m ), 7.52( 1 H, dd, J=1.4Hz , 7.4Hz ), 7.94 ( 1 H, s ).

【0067】

[0067]

実施例 39

Working Example 39

(化合物 39 の製造)

(Production of compound 39 )

エチル (2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.22g)のト

35 hour heating and refluxing it made toluene solution (5 ml ) of ethyl (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ]

ルエン溶液(5ml)に 2-(フェニルチオ)アニリン(0.53g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(8mg)を加え、35 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:10)に付した。

濃縮して残さをテトラヒドロフラン(5ml)に溶かし、0 deg C で水素化リチウムアルミニウム(23 mg)を加えた。

そのまま 5 分間攪拌し、水を加えて反応を停止した。

セライトを用いて濾過し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(4ml)、テトラヒドロフラン(2ml)と亜鉛粉末(0.3g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(エタノール:酢酸エチル=1:10)に付した。

濃縮し、2-[2-メチル-5-(2-(フェニルスルファンイル)アニリノ)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5 H)-イル]エタノール(化合物 39)(60mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.87-2.03(2H,m), 2.45(3H,s), 3.07-3.33(2H,m), 3.47-3.81(4H,m), 4.5-4.6(1H,m), 4.92(1H,d,J=7.8Hz), 6.73-6.81(1H,m), 6.81(1H,d,J=8.0Hz), 6.99-7.03(2H,m), 7.07-7.23(3H,m), 7.31-7.40(1H,m), 7.54(1H,dd, J=1.4Hz,7.8Hz), 7.86(1H,s).

#### 【0068】

#### 実施例 40

##### (化合物 40 の製造)

2-(ジメチルアミノ)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.31g)のトルエン溶液

pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetate (0.22 g ) 2 - (phenylthio ) aniline (0.53 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (8 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:10 ).

Concentrating, it melted residue in tetrahydrofuran (5 ml ), added lithium aluminum hydride Niu \*(23 mg ) with 0 deg C.

That way 5 min it agitated, it stopped reaction including water.

It filtered making use of celite , extracted with ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (4 ml ), tetrahydrofuran (2 ml ) with including zinc powder (0.3 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethanol :ethylacetate =1:10 ).

It concentrated, 2 - it acquired [2 -methyl -5- (2 - (phenyl sulfanyl ) anilino ) - 6 and 7 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] ethanol (compound 39 ) (60 mg ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.87 - 2.03 (2 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.07 - 3.33 (2 H, m ), 3.47 - 3.81 (4 H, m ), 4.5 - 4.6 (1 H, m ), 4.92 (1 H, d, J=7.8Hz ), 6.73 - 6.81 (1 H, m ), 6.81 (1 H, d, J=8.0Hz ), 6.99 - 7.03 (2 H, m ), 7.07 - 7.23 (3 H, m ), 7.31 - 7.40 (1 H, m ), 7.54 (1 H, dd, J=1.4Hz , 7.8Hz ), 7.86 (1 H, s ).

#### [0068]

#### Working Example 40

##### (Production of compound 40 )

2 - (dimethylamino ) - 8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 26 hour heating and refluxing it

(10ml)に 2-(フェニルチオ)アニリン(0.91g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(29mg)を加え、26 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.5g)を加え、70 deg C で 16 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付した。

濃縮し、N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>,8-トリメチル-N<sup>5</sup>-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン(化合物 40)(0.15g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.75-1.85(1H,m), 1.95-2.05(1H,m), 2.95-3.05(2H,m), 3.01(3H,m), 3.12(6H,m), 4.46-4.48(1H,m), 4.89(1H,d,J=7.5 Hz), 6.68-6.74(1H,m), 6.80(1H,d,J=7.5Hz), 7.0 0-7.03(2H,m), 7.06-7.20(3H,m), 7.30-7.35(1H, m), 7.50(1H,dd,J=1.5Hz,7.2Hz), 7.69(1H,s).

### 【0069】

#### 実施例 41

##### (化合物 41 の製造)

2-(ジメチルアミノ)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.31g)のトルエン溶液(10ml)に 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.99g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(29mg)を加え、24 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.5g)を加え、70 deg C で 12 時間攪拌した。

made the toluene solution (10 ml ) of (0.31 g ) 2 - (phenylthio ) aniline (0.91 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (29 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 16 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.5 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1 ).

It concentrated, N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>, 8-trimethyl -N<sup>5</sup>- [ 2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -2, 5-diamine (compound 40 ) (0.15 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.75 - 1.85 (1 H, m ), 1.95 - 2.05 (1 H, m ), 2.95 - 3.05 (2 H, m ), 3.01 (3 H, m ), 3.12 (6 H, m ), 4.46 - 4.48 (1 H, m ), 4.89 (1 H, d, J=7.5Hz ), 6.68 - 6.74 (1 H, m ), 6.80 (1 H, d, J=7.5Hz ), 7.00 - 7.03(2 H, m ), 7.06 - 7.20 (3 H, m ), 7.30 - 7.35 (1 H, m ), 7.50 (1 H, dd, J=1.5Hz , 7.2Hz ), 7.69 (1 H, s ).

### [0069]

#### Working Example 41

##### (Production of compound 41 )

2 - (dimethylamino ) - 8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 24 hour heating and refluxing it made the toluene solution (10 ml ) of (0.31 g ) 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.99 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (29 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 12 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.5 g ).

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをメタノール(10ml)にとかし、水素化ホウ素ナトリウム(91mg)を加えて室温で攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付した。

濃縮し、N<sup>5</sup>-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>,8-トリメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン(化合物41)(60mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.82-2.07(1H,m), 2.08-2.19(1H,m), 3.15(9H,s), 3.19-3.29(1H,m), 3.35-3.53(1H,m), 3.80(1H,brs), 4.44(1H,brs), 6.30-6.35(2H,m), 6.39-6.44(1H,m), 6.91(1H,dd d,J=1.2Hz,2.6Hz,8.4Hz), 6.99-7.07(2H,m), 7.09-7.17(1H,m), 7.19-7.27(1H,m), 7.84(1H,s).

#### 【0070】

#### 実施例42

##### (化合物42の製造)

2-(ジメチルアミノ)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.31g)のトルエン溶液(10ml)に2-フェノキシアニリン(0.83g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(29mg)を加え、26時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.5g)を加え、70degCで33時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付した。

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, melted residue in methanol (10 ml ), it agitated with room temperature including sodium borohydride \* (91 mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1 ).

It concentrated, N<sup>5</sup>-[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>, 8-trimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -2, 5-diamine (compound 41 ) (60 mg ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.82 - 2.07 (1 H, m ), 2.08 - 2.19 (1 H, m ), 3.15 (9 H, s ), 3.19 - 3.29 (1 H, m ), 3.35 - 3.53 (1 H, m ), 3.80 (1 H, brs ), 4.44 (1 H, brs ), 6.30 - 6.35 (2 H, m ), 6.39 - 6.44 (1 H, m ), 6.91(1 H, ddd, J=1.2Hz , 2.6Hz , 8.4Hz ), 6.99 - 7.07 (2 H, m ), 7.09 - 7.17 (1 H, m ), 7.19 - 7.27 (1 H, m ), 7.84 (1 H, s ).

#### [0070]

#### Working Example 42

##### (Production of compound 42 )

2 - (dimethylamino ) - 8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 26 hour heating and refluxing it made the toluene solution (10 ml ) of (0.31 g ) 2 -phenoxyaniline (0.83 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (29 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 33 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.5 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ]

酸エチル=2:1)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-酢酸エチルから再結晶して  $N^2,N^2,8$ -トリメチル- $N^5$ -(2-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン(化合物 42)(60mg)を無色結晶として得た。

mp. 117-119 deg C(分解)

(hexane :ethylacetate =2:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ethylacetate and  $N^{sup>2}$ ,  $N^{sup>2}$ ,  $N^{sup>5}$ -(2-phenoxy phenyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -2, 5-diamine (compound 42 ) (60 mg ) as colorless crystal .

mp.117-119deg C (Disassembly)

元素分析値	C22H25N5O·0.3H2Oとして		
elemental analysis values	C22H25N5O*0.3H2O doing		
Calcd.	C, 69. 38; H, 6. 77;	N,	18. 39.
Calcd.	C, 69.38; H, 6.77;	N,	18.39.
Found	C, 69. 29 ; H, 6. 62	N,	18. 14.
Found	C, 69.29 ; H, 6.62	N,	18.14.

$^1$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz)  $\delta$  1.84-1.98(1H,m), 2.05-2.17(1H,m), 3.08-3.45(2H,m), 3.08(3H,s), 3.12(6H,s), 4.20(1H,brs), 4.49(1H,brs), 6.61-6.69(1H,m), 6.81-6.95(4H,m), 7.00-7.10(2H,m), 7.22-7.31(2H,m), 7.80(1H,s).

【0071】

#### 実施例 43

(化合物 43 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.43g)と 5-(クロロメチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール塩酸塩(0.44g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)に、0 deg C で水素化ナトリウム(油性、60%、0.21g)をゆっくりと加えた。

0 deg C で 2 時間 30 分、室温で 1 時間攪拌した。

水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層に食塩を加えて飽和とし、酢酸エチルで 8 回抽出した。

有機層を集めて硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルのみ)に付した。

濃縮し、残さをトルエン(5ml)に溶かし、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.66g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(19mg)を加え、22 時間加熱還流した。

$^1$ H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); de 1.84 - 1.98 (1 H, m ), 2.05 - 2.17 (1 H, m ), 3.08 - 3.45 (2 H, m ), 3.08 (3 H, s ), 3.12 (6 H, s ), 4.20 (1 H, brs ), 4.49 (1 H, brs ), 6.61 - 6.69 (1 H, m ), 6.81 - 6.95 (4 H, m ), 7.00 - 7.10 (2 H, m ), 7.22 - 7.31 (2 H, m ), 7.80 (1 H, s ).

[0071]

Working Example 43

(Production of compound 43 )

2-methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (0.43 g ) with 5 - (chloromethyl ) -1 -methyl -1H-1, 2, 4- triazole acetate sodium hydride (oily , 60%, 0.21g ) was added to N, N- dimethylformamide solution (10 ml ) of (0.44 g ), slowly with 0 deg C.

With 0 deg C equivalent of 2 hours 30, 1 hour it agitated with the room temperature .

separating it did including water and ethylacetate .

It made saturated in water layer including salt , 8 times extracted with ethylacetate .

Gathering organic layer , it dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (Only basic , ethylacetate ).

It concentrated, melted residue in toluene (5 ml ), 22 hour heating and refluxing it did 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.66 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (19 mg ).

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(エタノール:酢酸エチル=1:10)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 43)(0.26g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.91-2.16(2H,m), 2.49(3H,s), 3.54-3.76(2H,m), 3.95(1H,brs), 4.05(3H,s), 4.52(1H,brs), 4.93(1H,d,J=15.4Hz), 5.02(1H,d,J=15.4Hz), 6.32-6.47(3H,m), 6.89(1H,ddd,J=1.0Hz,2.2Hz,8.0Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 7.80(1H,s), 8.10(1H,s).

#### 【0072】

#### 実施例 44

##### (化合物 44 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.30g)と 4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール塩酸塩(0.31g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)に、0 deg C で水素化ナトリウム(油性、60%、0.15g)をゆっくりと加えた。

0 deg C で 90 分、室温で 17 時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。

有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethanol :ethylacetate =1:10 ).

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ ( 1 - methyl -1H-1, 2, 4- triazole -5-yl ) methyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 43 ) (0.26 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.91 - 2.16 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.54 - 3.76 (2 H, m), 3.95 (1 H, brs), 4.05(3 H, s), 4.52 (1 H, brs), 4.93 (1 H, d, J=15.4Hz), 5.02 (1 H, d, J=15.4Hz), 6.32 - 6.47 (3 H, m), 6.89 (1 H, ddd, J=1.0Hz , 2.2Hz , 8.0Hz ), 7.00 - 7.08(2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.80 (1 H, s ), 8.10 (1 H, s ).

#### [0072]

#### Working Example 44

##### (Production of compound 44 )

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on (0.30 g ) with 4 - (chloromethyl ) - 1 and 3 -thiazole acetate the sodium hydride (oily , 60%, 0.1 5g ) was added to N, N- dimethylformamide solution (10 ml ) of (0.31 g ), slowly with 0 deg C.

With 0 deg C 90 minutes, 17 hours it agitated with room temperature .

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

water layer twice was extracted with ethylacetate .

Gathering organic layer , you washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (Only

のみ)に付した。

濃縮し、残さをトルエン(5ml)に溶かし、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.33g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(10mg)を加え、21 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(3ml)と亜鉛粉末(0.5g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-(1,3-チアゾール-4-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 44)(76mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.89-2.17(2H,m), 2.49(3H,s), 3.44-3.61(2H,m), 3.86(1H,brs), 4.51(1H,brs), 5.04(2H,s), 6.31-6.39(2H,m), 6.41-6.46(1H,m), 6.90(1H,ddd,J=1.0Hz,2.2Hz,8.0Hz), 6.99-7.08(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.2Hz), 7.236(1H,t,J=8.4Hz), 7.242(1H,d,J=2.2Hz), 8.07(1H,s), 8.77(1H,d,J=2.2Hz).

### 【0073】

#### 実施例 45

##### (化合物 45 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.30g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)に、0 deg C で水素化ナトリウム(油性、6 0%、74mg)を加え、0 deg C で 20 分攪拌した。

0 deg C で 4-(クロロメチル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(0.29g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(3ml)を加え、0 deg C で 2 時間、室温で 12 時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫

ethylacetate ).

It concentrated, melted residue in toluene (5 ml ), 21 hour heating and refluxing it did 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.33 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (10 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (5 ml ), tetrahydrofuran (3 ml ) with including zinc powder (0.5 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driédwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

It concentrated, N- [ 3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- (1 and 3 -thiazole -4- yl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 44 ) (76 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.89 - 2.17 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.44 - 3.61 (2 H, m ), 3.86 (1 H, brs ), 4.51(1 H, brs ), 5.04 (2 H, s ), 6.31 - 6.39 (2 H, m ), 6.41 - 6.46 (1 H, m ), 6.90 (1 H, ddd, J=1.0Hz , 2.2Hz , 8.0Hz ), 6.99 - 7.08 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.236 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.242 (1 H, d, J=2.2Hz ), 8.07 (1 H, s ), 8.77 (1 H, d, J=2.2Hz ).

### [0073]

#### Working Example 45

##### (Production of compound 45 )

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on in N, N- dimethylformamide solution (10 ml ) of (0.30 g ), with 0 deg C 20 minutes it agitated with 0 deg C including sodium hydride (oily , 60%, 74mg ).

With 0 deg C with 0 deg C 12 hours it agitated with 2 hours , room temperature 4 - (chloromethyl ) - 3and 5 -dimethyl isoxazole including N, N- dimethylformamide solution (3 ml ) of (0.29 g ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice ,

酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付した。

濃縮し、残さをトルエン(5ml)に溶かし、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.75g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(22mg)を加え、21時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.1g)を加え、70 deg C で 10 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)メチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 45)(0.28g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.80-1.93(1H,m), 2.03-2.12(1H,m), 2.22(3H,s), 2.42(3H,s), 2.51(3H,s), 3.18-3.26(1H,m), 3.29-3.38(1H,m), 3.80(1H,d,J=6.6Hz), 4.47-4.52(1H,m), 4.55(1H,d,J=15.0Hz), 4.81(1H,d,J=15.0Hz), 6.32(1H,t,J=2.4Hz), 6.38(1H,dd,J=2.1Hz,8.1Hz), 6.43(1H,dd,J=1.5Hz,7.8Hz), 6.89-6.92(1H,m), 7.00(1H,t,J=2.1Hz), 7.05(1H,ddd,J=1.2Hz,2.1Hz,8.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.08(1H,s).

#### 【0074】

#### 実施例 46

##### (化合物 46 の製造)

N-[2-(フェニルチオ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(35mg)、テトラヒドロフラン(0.5ml)、メタノール(2ml)、水(0.5ml)の混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(47mg)を加え、4時間 40 分加熱還流した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (Only ethylacetate ).

It concentrated, melted residue in toluene (5 ml ), 21 hour heating and refluxing it did 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.75 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (22 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 10 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.1 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - [ (3 and 5 -dimethyl -4- isooxazolyl ) methyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 45 ) (0.28 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz);de  
1.80 - 1.93 (1 H, m), 2.03 - 2.12 (1 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.42 (3 H, s), 2.51(3 H, s), 3.18 - 3.26 (1 H, m), 3.29 - 3.38 (1 H, m), 3.80 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.47 - 4.52 (1 H, m), 4.55 (1 H, d, J=15.0Hz), 4.81 (1 H, d, J=15.0Hz), 6.32 (1 H, t, J=2.4Hz), 6.38 (1 H, dd, J=2.1Hz, 8.1Hz), 6.43 (1 H, dd, J=1.5Hz, 7.8Hz), 6.89 - 6.92 (1 H, m), 7.00 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.05 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.1Hz, 8.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.08 (1 H, s).

#### [0074]

#### Working Example 46

##### (Production of compound 46 )

N- [2 - (phenylthio) phenyl ] pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (35 mg ), tetrahydrofuran (0.5 ml ), methanol (2 ml ), equivalent of 4 hours 40 heating and refluxing it made mixture of water (0.5 ml ) including the sodium periodate (47 mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

水層を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[2-(フェニルスルフィニル)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物46)(28mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 6.79(1H,d,J=5.4Hz), 7.13-7.21(3H,m), 7.34(2H,d,J=6.9Hz), 7.60(2H,brs), 7.84(1H,d,J=7.8Hz), 8.65(1H,d,J=5.4Hz), 9.48(1H,brs), 9.71(1H,brs), 10.00(1H,brs).

### 【0075】

#### 実施例 47

##### (化合物47の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に4-[(2-アミノフェニル)チオ]フェノール(1.3g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、24時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70degCで6時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで2回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルからエタノール:酢酸エチル=1:10)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-酢酸エチルから再結晶して4-[(2-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル]スルファンルフェノール(化合物47)(0.14g)を暗赤色結晶として得た。

mp. 245-246 deg C

twice it extracted water layer with ethylacetate, gathered organic layer and washed with saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, it acquired N- [ 2 - (phenyl sulfinyl ) phenyl ] pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 46 ) (28 mg ) as the amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz);δ 6.79 (1 H, d, J=5.4Hz ), 7.13 - 7.21 (3 H, m ), 7.34 (2 H, d, J=6.9Hz ), 7.60 (2 H, brs ), 7.84 (1 H, d, J=7.8Hz ), 8.65(1 H, d, J=5.4Hz ), 9.48 (1 H, brs ), 9.71 (1 H, brs ), 10.00 (1 H, brs ).

### [0075]

#### Working Example 47

##### (Production of compound 47 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 24 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 4 - [ (2 -amino phenyl ) thio ] phenol (1.3 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

water layer twice was extracted with ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From ethylacetate ethanol :ethylacetate =1:10 ).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ethylacetate and 4 -it acquired [ (2 - (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ) phenyl ) sulfanyl ] phenol (compound 47 ) (0.14 g ) as bright red crystal .

mp.245-246deg C

元素分析値	C21H22N4OS·0.2EtOAcとして				
-------	------------------------	--	--	--	--

elemental analysis values	C21H22N4OS *0.2EtOAc doing								
Calcd.	C, 66. 10;	H,	6. 01;	N,	14	. 1	4	.	
Calcd.	C,66.10;	H,	6.01 ;	N,	14	. 1	4	.	
Found	C, 65. 94	H,	5. 82	;	N,	14	. 1	7	.
Found	C,65.94	H,	5. 82	;	N,	14	. 1	7	.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,200MHz) δ 1.83-1.89(2H, m), 2.32(3H,s), 3.02-3.40(2H,m), 3.02(3H,s), 4.6-4.7(1H,m), 5.05(1H,d,J=8.4Hz), 6.62-6.70(3 H,m), 6.90(1H,d,J=7.8Hz), 6.96-7.03(2H,m), 7.21-7.30(1H,m), 7.38(1H,dd,J=1.8Hz,7.6Hz), 7.74(1H,s), 9.58(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>, 200MHz );de 1.83 - 1.89 ( 2 H , m ), 2.32 ( 3 H , s ), 3.02 - 3.40 ( 2 H , m ), 3.02 ( 3 H , s ), 4.6 -4.7 ( 1 H , m ), 5.05 ( 1 H , d , J=8.4Hz ), 6.62 - 6.70 ( 3 H , m ), 6.90 ( 1 H , d , J=7.8Hz ), 6.96 - 7.03 ( 2 H , m ), 7.21 - 7.30( 1 H , m ), 7.38 ( 1 H , dd , J=1.8Hz , 7.6Hz ), 7.74 ( 1 H , s ), 9.58 ( 1 H , s ).

#### 【0076】

#### 実施例 48

##### (化合物 48 の製造)

エチル [5-((3-(3-クロロフェノキシ)フェニル)アミノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセテート(5.0g)、テトラヒドロフラン(60ml)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(60ml)の混合物を 70 deg C で 3 時間攪拌した。

酢酸を加えて pH を 4 とし、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集めて硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さに酢酸エチルを加えて析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗って[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(化合物 48)(3.7g)を褐色結晶として得た。

mp.215-216 deg C

#### [0076]

#### Working Example 48

##### (Production of compound 48 )

ethyl [ 5 - ( 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ) amino ) -2- methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] acetate ( 5.0 g ), tetrahydrofuran ( 60 ml ), mixture of 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid ( 60 ml ) 3 hours was agitated with 70 deg C.

It designated pH as 4 including acetic acid , separating it didincluding water and ethylacetate .

water layer thrice was extracted with ethylacetate .

Gathering organic layer , it dried with magnesium sulfate .

It concentrated, it filtered crystal which was precipitatedincluding ethylacetate in residue , washed with ethylacetate and itacquired [5 - ( 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] acetic acid (compound 48 ) (3.7 g ) as brown crystal .

mp.215-216deg C

元素分析値	C22H21N4O3Cl		·O.	2H <sub>2</sub> Oとして		
elemental analysis values	C22H21N4O<SB>3</SB> Cl		* 0.	2 H <sub>2</sub> O doing		
Calcd.	C, 61. 67;	H,	, 5. 03;	N,	13. 08.	
Calcd.	C,61.67;	H,	5.03 ;	N,	13.08 .	
Found	C, 61. 33	;	H, , 4. 99	;	N, 13. 03.	

Found	C,61.33	- ; H,	4.99	- ; N,	13.03 .
-------	---------	--------	------	--------	---------

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,200MHz) δ 1.76-2.02(2H,m), 2.30(3H,s), 3.42-3.52(2H,m), 4.18(1H,d,J=17.2Hz), 4.37(1H,d,J=17.2Hz), 4.61(1H,brs), 6.14(1H,d,J=8.2Hz), 6.22(1H,dd,J=1.8Hz,7.6Hz), 6.40-6.46(1H,m), 6.52-6.60(1H,m), 6.92-7.00(1H,m), 7.03(1H,t,J=2.2Hz), 7.09-7.17(2H,m), 7.38(1H,t,J=8.2Hz), 7.94(1H,s).

#### 【0077】

##### 実施例 49

###### (化合物 49 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]アニリン(1.3g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、25 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[4-((3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 49)(90mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.82-2.18(2H,m), 2.48(3H,s), 3.16(3H,s), 3.26-3.49(2H,m), 3.65(1H,brs), 4.50(1H,brs), 5.28(2H,s), 6.57(2H,d,J=8.8Hz), 7.30-7.41(8H,m), 7.87(2H,d,J=7.0Hz), 7.99(1H,s).

#### 【0078】

##### 実施例 50

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>, 200MHz );de 1.76 - 2.02 (2 H, m), 2.30 (3 H, s ), 3.42 - 3.52 (2 H, m), 4.18 (1 H, d, J=17.2Hz ), 4.37(1 H, d, J=17.2Hz ), 4.61 (1 H, brs ), 6.14 (1 H, d, J=8.2Hz ), 6.22 (1 H, dd, J=1.8Hz , 7.6Hz ), 6.40 - 6.46 (1 H, m), 6.52 - 6.60 (1 H, m), 6.92 -7.00 (1 H, m), 7.03 (1 H, t, J=2.2Hz ), 7.09 - 7.17 (2 H, m ), 7.38 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.94 (1 H, s ).

#### [0077]

##### Working Example 49

###### (Production of compound 49 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 25 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 4 - [ (3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole -1- yl ) methyl ] aniline (1.3 g ) with including p-toluenesulfonic acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

water layer twice was extracted with ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

It concentrated, N- [4 - (3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole -1- yl ) methyl ] phenyl ] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 49 ) (90 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.82 - 2.18 (2 H, m), 2.48 (3 H, s ), 3.16 (3 H, s ), 3.26 - 3.49 (2 H, m), 3.65(1 H, brs ), 4.50 (1 H, brs ), 5.28 (2 H, s ), 6.57 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.30 - 7.41 (8 H, m), 7.87 (2 H, d, J=7.0Hz ), 7.99 (1 H, s ).

#### [0078]

##### Working Example 50

## (化合物 50 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.39g)と4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(0.40g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10mL)に、0 deg Cで水素化ナトリウム(油性、60%、0.19g)をゆっくりと加えた。

徐々に室温に昇温し、12時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで3回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残さをトルエン(5ml)に溶かし、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.34g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(10mg)を加え、24時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮して残さに1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(0.5g)を加え、70deg Cで3時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-(4-ピリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物50)(40mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.89-2.15(2H,m), 2.47(3H,s), 3.24-3.52(2H,m), 3.84(1H,brs), 4.55(1H,brs), 4.80(1H,d,J=15.8Hz), 5.01(1H,d,J=5.6Hz), 6.33-6.48(3H,m), 6.90(1H,ddd,J=1.2Hz, 2.6Hz, 8.2Hz), 7.00-7.28(6H,m), 8.13(1H,s), 8.54-8.57(2H,m).

## (Production of compound 50 )

2-methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (0.39 g ) with 4 - sodium hydride (oily , 60%, 0.1 9g ) was added to N, N- dimethylformamide solution (10 ml ) of (chloromethyl ) pyridine acetate (0.40 g ), slowly with 0 deg C.

Gradually, temperature rise it did in room temperature , 12 hours agitated.

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

water layer thrice was extracted with ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, melted residue in toluene (5 ml ), 24 hour heating and refluxing it did 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.34 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (10 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

Concentrating, in residue 3 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (0.5 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - (4 -pyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 50 ) (40 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.89 - 2.15 (2 H, m), 2.47 (3 H, s ), 3.24 - 3.52 (2 H, m ), 3.84 (1 H, brs ), 4.55(1 H, brs ), 4.80 (1 H, d, J=15.8Hz ), 5.01 (1 H, d, J=15.6Hz ), 6.33 - 6.48 (3 H, m ), 6.90 (1 H, ddd, J=1.2Hz , 2.6Hz , 8.2Hz ), 7.00 - 7.28 (6 H, m ), 8.13(1 H, s ), 8.54 - 8.57 (2 H, m ).

【0079】

## 実施例 51

## (化合物 51 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、0.1g)をヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁させた。

0 deg C で 2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.40g)を加え、そのまま 30 分攪拌した。

0 deg C で、プロモアセトニトリル(0.20ml)を滴下し、徐々に室温に昇温し、2 時間攪拌した。

室温でさらにプロモアセトニトリル(0.10ml)を加え、20 分攪拌した。

室温で水素化ナトリウム(油性、60%、21mg)を加え、3 時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)に付した。

濃縮し、残さをトルエン(5ml)に溶かし、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.59g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(17mg)を加え、22 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1 から酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮して残さをメタノール(5ml)にとかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(40mg)と酢酸(0.04ml)を加え、室温で 1 時間攪拌した。

濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

[0079]

## Working Example 51

## (Production of compound 51 )

You washed sodium hydride (oily , 60%, 0.1 g ) with hexane , suspension did in the N, N- dimethylformamide (10 ml ).

30 minutes it agitated that way with 0 deg C 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on including (0.40 g ).

With 0 deg C, it dripped bromo acetonitrile (0.20 ml ), temperature rise did gradually in the room temperature , 2 hours agitated.

20 minutes it agitated with room temperature furthermore including bromo acetonitrile (0.10 ml ).

3 hours it agitated with room temperature including sodium hydride (oily , 60%, 21mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer ,washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =2:1 ).

It concentrated, melted residue in toluene (5 ml ), 22 hour heating and refluxing itdid 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.59 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (17 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From ethylacetate :hexane =2:1 ethylacetate :hexane =1:1 ).

Concentrating, it melted residue in methanol (5 ml ), 1 hour itagitated with room temperature sodium cyanoborohydride thorium (40 mg ) with including acetic acid (0.04 ml ).

It concentrated, separating it did including saturated sodium bicarbonate \* water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

濃縮し、[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセトニトリル(化合物 51)(103mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.98-2.25(2H,m), 2.54(3H,s), 3.39-3.50(1H,m), 3.54-3.67(1H,m), 3.85(1H,d,J=6.6Hz), 4.52(1H,d,J=17.2Hz), 4.56(1H,brs), 4.80(1H,d,J=17.2Hz), 6.34-6.48(3H,m), 6.92(1H,ddd,J=1.2Hz,2.2Hz,8.2Hz), 7.01(1H,t,J=1.8Hz), 7.06(1H,ddd,J=1.2Hz,2.2Hz,8.0Hz), 7.17(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=7.8Hz), 8.20(1H,s).

#### 【0080】

#### 実施例 52

##### (化合物 52 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(88mg)、モルホリン(45mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(48mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(60mg)を加え、室温で 20 時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(4-モルホリニル)-2-オキソエチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 52)(66mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.95-2.22(2H,m), 2.45(3H,s), 3.32-3.42(1H,m), 3.58-3.73(9H,m), 4.07(1H,brs), 4.20(1H,d,J=16.0Hz), 4.56(1H,brs), 4.72(1H,d,J=16.0Hz), 6.35-6.39(2H,m), 6.44-6.49(1H,m), 6.88-6.94(1H,m), 7.00-7.28(4H,m), 8.08(1H,s).

#### 【0081】

#### 実施例 53

##### (化合物 53 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、0.10g)をヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁させた。

0 deg C で 2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピ

It concentrated, it acquired [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetonitrile (compound 51 ) (103 mg ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.98 - 2.25 (2 H, m ), 2.54 (3 H, s ), 3.39 - 3.50 (1 H, m ), 3.54 - 3.67 (1 H, m ), 3.85 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.52 (1 H, d, J=17.2Hz ), 4.56 (1 H, brs ), 4.80 (1 H, d, J=17.2Hz ), 6.34 - 6.48 (3 H, m ), 6.92 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.2Hz ), 7.01 (1 H, t, J=1.8Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.0Hz ), 7.17 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.25 (1 H, t, J=7.8Hz ), 8.20 (1 H, s ).

#### 【0080】

#### Working Example 52

##### (Production of compound 52 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (88 mg ), morpholine (45 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N- dimethylformamide (5 ml ) solution of the(48 mg ), 20 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (60 mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N - [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [2 - (4 -morpholinyl ) - 2 -oxo ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 52 ) (66 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.95 - 2.22 (2 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.32 - 3.42 (1 H, m ), 3.58 - 3.73 (9 H, m ), 4.07 (1 H, brs ), 4.20 (1 H, d, J=16.0Hz ), 4.56 (1 H, brs ), 4.72 (1 H, d, J=16.0Hz ), 6.35 - 6.39 (2 H, m ), 6.44 - 6.49 (1 H, m ), 6.88 - 6.94 (1 H, m ), 7.00 - 7.28 (4 H, m ), 8.08 (1 H, s ).

#### 【0081】

#### Working Example 53

##### (Production of compound 53 )

You washed sodium hydride (oily , 60%, 0.1 0g ) with hexane , suspension did in the N, N- dimethylformamide (10 ml ).

20 minutes it agitated that way with 0 deg C 2 -methyl -7,

リミジン-5(6H)-オン(0.40g)を加え、そのまま 20 分攪拌した。

0 deg Cで2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(0.28ml)を滴下し、徐々に室温に昇温し、12 時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、析出した結晶をヘキサン-酢酸エチルより再結晶した。

この結晶をトルエン(5ml)に溶かし、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.59g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(17mg)を加え、24 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

水層をさらに 2 回酢酸エチルで抽出し、有機層を集めて炭酸カリウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみから酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮して残さをメタノール(5ml)にとかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(59mg)と酢酸(0.06ml)を加え、室温で 40 分攪拌した。

濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 1 回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 53)(170 mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.94-2.08(1H,m), 2.10-2.24(1H,m), 2.44(3H,s), 2.98(3H,s), 3.11(3H,s), 3.29-3.37(1H,m), 3.57-3.71(1H,m), 4.12(1H,d,J=7.4Hz), 4.18(1H,d,J=16.2Hz), 4.54(1H,brs), 4.75(1H,d,J=16.2Hz), 6.33-6.37(2H,m), 6.44-6.50(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=1.2Hz,2.2Hz, 8.0Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.23(1H,t,J=7.8Hz), 8.06(1H,s).

[0082]

8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on including (0.40 g ).

2 -chloro -N, N- dimethylacetamide it dripped (0.28 ml ) with 0 deg C, temperature rise did gradually in room temperature , 12 hours agitated.

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

thrice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer ,dried with magnesium sulfate .

It concentrated, recrystallization it did crystal which was precipitatedfrom hexane -ethylacetate .

It melted this crystal in toluene (5 ml ), 24 hour heating and refluxing it did 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.59 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (17 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

Furthermore it extracted water layer with twice ethylacetate , gathered organic layer and dried with potassium carbonate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From only ethylacetate ethylacetate :ethanol =10:1 ).

Concentrating, it melted residue in methanol (5 ml ), 40 minutes itagitated with room temperature sodium cyanoborohydride thorium (59 mg ) with including acetic acid (0.06 ml ).

It concentrated, separating it did including saturated sodium bicarbonate \* water and the ethylacetate .

one time it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

It concentrated, 2 - [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ]-N, N- dimethylacetamide it acquired (compound 53 ) (170 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);de 1.94 - 2.08 (1 H, m ), 2.10 - 2.24 (1 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.98 (3 H, s ), 3.11(3 H, s ), 3.29 - 3.37 (1 H, m ), 3.57 - 3.71 (1 H, m ), 4.12 (1 H, d, J=7.4Hz ), 4.18 (1 H, d, J=16.2Hz ), 4.54 (1 H, brs ), 4.75(1 H, d, J=16.2Hz ), 6.33 - 6.37 (2 H, m ), 6.44 - 6.50 (1 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz , 2.2Hz , 8.0Hz ), 7.00 - 7.08 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.23 (1 H, t, J=7.8Hz ), 8.06 (1 H, s ).

[0082]

## 実施例 54

## (化合物 54 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、0.20g)をヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に懸濁させた。

0 deg C で 2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.80g)を加え、そのまま 20 分攪拌した。

0 deg C でブロモ酢酸エチル(0.60ml)を滴下し、徐々に室温に昇温し、12 時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、残さをトルエン(10ml)に溶かし、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.21g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(43mg)を加え、13 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをエタノール(10ml)にとかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.28g)と酢酸(0.26ml)を加え、室温で 15 分攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、エチル [5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセテート(化合物 54)(0.50g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.29(3H,t,J=6.9Hz), 1.96-2.06(1H,m), 2.12-2.21(1H,m), 2.45(3H,s), 3.32-3.39(1H,m), 3.56-3.64(1H,m), 3.93(1H,brs), 4.19(1H,d,J=17.4Hz), 4.21(2H,q,J=6.9Hz), 4.55(1H,brs), 4.58(1H,d,J=17.4Hz), 6.35-6.3

## Working Example 54

## (Production of compound 54 )

You washed sodium hydride (oily , 60%, 0.20g ) with hexane , suspension did in the N, N- dimethylformamide (20 ml ).

20 minutes it agitated that way with 0 deg C 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on including (0.80 g ).

It dripped ethyl bromoacetate (0.60 ml ) with 0 deg C, temperature rise did gradually in the room temperature , 12 hours agitated.

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer ,washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, melted residue in toluene (10 ml ), 13 hour heating and refluxing itdid 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (1.21 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (43 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

Concentrating, it melted residue in ethanol (10 ml ), 15 min itagitated with room temperature sodium cyanoborohydride thorium (0.28 g ) with including acetic acid (0.26 ml ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, it acquired ethyl [5 - (3 -(3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetate (compound 54 ) (0.50 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.29 (3 H, t, J=6.9Hz ), 1.96 - 2.06 (1 H, m ), 2.12 - 2.21 (1 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.32 -3.39 (1 H, m ), 3.56 - 3.64 (1 H, m ), 3.93 (1 H, brs ), 4.19 (1 H, d, J=17.4Hz ), 4.21 (2 H, q, J=6.9Hz ), 4.55 (1 H, brs ), 4.58 (1 H, d, J=17.4Hz ),6.35 -

9(2H,m), 6.44-6.48(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=0.9Hz  
z,2.1Hz,8.4Hz), 7.01(1H,t,J=1.8Hz), 7.06(1H,dd  
d,J=0.9Hz,2.1Hz,8.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.  
24(1H,t,J=8.1Hz), 8.10(1H,s).

## 【0083】

## 実施例 55

## (化合物 55 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(85mg)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニウム塩(46mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(58mg)を加え、室温で3日間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を2回酢酸エチルで抽出し、有機層を集め  
て飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥  
した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチ  
ル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルから再結晶  
して2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチ  
ル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イ  
ル]アセトアミド(化合物55)(65mg)を無色結晶と  
して得た。

mp. 125-126 deg C

6.39(2H,m), 6.44-6.48(1H,m), 6.91(1H,ddd,  
J=0.9Hz,2.1Hz,8.4Hz), 7.01(1H,t,J=1.8Hz), 7.06(1H,  
ddd,J=0.9Hz,2.1Hz,8.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1  
H,t,J=8.1Hz), 8.10(1H,s).

## 【0083】

## Working Example 55

## (Production of compound 55)

[5 - (3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6,  
7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic  
acid (85 mg ) with 1 -hydroxybenzotriazole azole ammonium  
salt to N, N - dimethylformamide (5 ml ) solution of (46 mg ),  
3-day period it agitated with room temperature 1 -ethyl -3-  
including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide  
acetate (58 mg ).

It concentrated, separating it did including water and  
ethylacetate .

It extracted water layer with twice ethylacetate , gathered  
organic layer and washed with saturated saline , dried with  
magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic ,  
ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl  
ether and 2 - itacquired [5 - (3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino )  
- 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5  
H ) -yl ] acetamide (compound 55 ) (65 mg ) as colorless  
crystal .

mp.125-126deg C

元素分析値	C22H22N5O2Cl	として			
elemental analysis values	C22H22N5O2Cl	With doing			
Calcd.	C, 62. 34;	H,	5. 23;	N,	16. 52.
Calcd.	C,62.34;	H,	5.23 ;	N,	16.52 .
Found	C, 62. 15	H,	4. 96	N,	16. 42.
Found	C,62.15	H,	4. 96	N,	16.42 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.97-2.07(1H,m),  
2.11-2.20(1H,m), 2.48(3H,s), 3.42-3.49(1H,m),  
3.57-3.69(1H,m), 3.91(1H,brs), 4.23(1H,d,J=1  
5.6Hz), 4.31(1H,d,J=15.6Hz), 4.54-4.59(1H,m),  
5.44(1H,brs), 6.27(1H,brs), 6.35(1H,t,J=2.1H  
z), 6.39(1H,dd,J=2.4Hz,8.1Hz), 6.44-6.47(1H,  
m), 6.91(1H,ddd,J=0.9Hz,2.4Hz,8.4Hz), 7.01(1  
H,t,J=2.4Hz), 7.04-7.14(1H,m), 7.19(1H,t,J=8.4  
Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.10(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz);de  
1.97 - 2.07 (1 H, m), 2.11 - 2.20 (1 H, m), 2.48 (3 H, s ),  
3.42 - 3.49 (1 H, m), 3.57 - 3.69 (1 H, m), 3.91 (1 H, brs ),  
4.23 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.31 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.54 - 4.59  
(1 H, m), 5.44 (1 H, brs ), 6.27 (1 H, brs ), 6.35 (1 H, t,  
J=2.1Hz ), 6.39 (1 H, dd, J=2.4Hz , 8.1Hz ), 6.44 - 6.47 (1 H,  
m), 6.91 (1 H, ddd, J=0.9Hz , 2.4Hz , 8.4Hz ), 7.01 (1 H, t,  
J=2.4Hz ), 7.04 - 7.14 (1 H, m), 7.19 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.26

Hz), 7.26(1H,t,J=8.4Hz), 8.12(1H,s).

## 【0084】

## 実施例 56

## (化合物 56 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(85mg)、トリエチルアミン(0.06ml)、メチルアミン塩酸塩(20mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(46mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(58mg)を加え、室温で11時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を2回酢酸エチルで抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルから再結晶して2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-メチルアセトアミド(化合物56)(50mg)を無色結晶として得た。

mp. 141-143 deg C

(1 H, t, J=8.4Hz), 8.12 (1 H, s).

## [0084]

## Working Example 56

## (Production of compound 56 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (85 mg ), triethylamine (0.06 ml ), methylamine acetate (20 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N- dimethylformamide (5 ml ) solution of (46 mg ), 11 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (58 mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

It extracted water layer with twice ethylacetate , gathered organic layer and washedwith saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and 2 - [5 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ]-N- methyl acetamide it acquired (compound 56 ) (50 mg ) as colorless crystal .

mp.141-143deg C

元素分析値	C23H24N5O2Cl	• O. 1H2Oとして				
elemental analysis values	C23H24N5O2Cl	* 0.1 H2O doing				
Calcd.	C, 62. 82;	H,	5. 55;	N,	15. 93.	
Calcd.	C,62.82;	H,	5.55 ;	N,	15.93 .	
Found	C, 62. 62	H,	5. 35	N,	15. 87.	
Found	C,62.62	H,	5. 35	N,	15.87 .	

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.95-2.17(2H,m), 2.49(3H,s), 2.83(3H,d,J=4.8Hz), 3.39-3.67(2H, m), 3.87(1H,d,J=7.2Hz), 4.24(2H,s), 4.56(1H,b rs), 6.33-6.48(4H,m), 6.91(1H,ddd,J=1.0Hz,2.6 Hz,8.2Hz), 7.00-7.09(2H,m), 7.17(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=7.8Hz), 8.12(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.95 - 2.17 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 2.83 (3 H, d, J=4.8Hz ), 3.39 - 3.67 (2 H, m ), 3.87 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.24 (2 H, s ), 4.56 (1 H, brs ), 6.33 - 6.48 (4 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.0Hz , 2.6Hz , 8.2Hz ), 7.00 - 7.09 (2 H, m ), 7.17 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.25 (1 H, t, J=7.8Hz ), 8.12 (1 H, s ).

## 【0085】

## 実施例 57

## [0085]

## Working Example 57

## (化合物 57 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(100mg)、1-メチルピペラジン(36mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(55mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(69mg)を加え、室温で 12 時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を 2 回酢酸エチルで抽出し、有機層を集め  
て飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 57)(0.11g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 2.00-2.22(2H,m), 2.33(3H,s), 2.38-2.50(4H,m), 2.45(3H,s), 3.32-3.40(1H,m), 3.58-3.69(5H,m), 4.09(1H,brs), 4.18(1H,d,J=16.0Hz), 4.54(1H,brs), 4.75(1H,d,J=16.0Hz), 6.34-6.37(2H,m), 6.44-6.48(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=1.2Hz,2.2Hz,8.2Hz), 7.00-7.08(1H,m), 7.15(1H,t,J=8.2Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.07(1H,s).

## 【0086】

## 実施例 58

## (化合物 58 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、36mg)をヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に懸濁させた。

0 deg C で N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.15g)を加え、そのまま 20 分攪拌した。

0 deg C で 2-ブロモ-N,N-ジエチルエタンアミン臭化水素塩(0.12g)を加え、室温で 12 時間、50 deg C で 5 時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾

## (Production of compound 57 )

[5 - (3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (100 mg ), 1 -methyl piperazine (36 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of the(55 mg ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (69 mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

It extracted water layer with twice ethylacetate , gathered organic layer and washedwith saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (4 -methyl -1 -piperazinyl ) - 2 -oxo ethyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 57 ) (0.11 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 2.00 - 2.22 (2 H, m ), 2.33 (3 H, s ), 2.38 - 2.50 (4 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.32 -3.40 (1 H, m ), 3.58 - 3.69 (5 H, m ), 4.09 (1 H, brs ), 4.18 (1 H, d, J=16.0Hz ), 4.54 (1 H, brs ), 4.75 (1 H, d, J=16.0Hz ), 6.34 -6.37 (2 H, m ), 6.44 - 6.48 (1 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz , 2.2Hz , 8.2Hz ), 7.00 - 7.08 (1 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.07 (1 H, s ).

## [0086]

## Working Example 58

## (Production of compound 58 )

You washed sodium hydride (oily , 60%, 36mg ) with hexane , suspension did in the N, N- dimethylformamide (5 ml ).

20 minutes it agitated that way with 0 deg C N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido including [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.15 g ).

With 0 deg C with room temperature 12 hours, 5 hours it agitated with 50 deg C 2 -bromo -N, N- diethyl ethane amine odor including conversion hydrogen salt (0.12 g ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer ,washed with saturated saline , dried with

燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:2 から酢酸エチルのみ)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 58) (51mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.04(6H,t,J=6.8Hz), 1.85-1.96(1H,m), 2.06-2.14(1H,m), 2.46(3H,s), 2.54-2.68(6H,m), 3.34-3.43(1H,m), 3.48-3.68(2H,m), 3.75-3.88(2H,m), 4.48(1H,brs), 6.33-6.47(3H,m), 6.89-6.93(1H,m), 7.00-7.07(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.01(1H,s).

#### 【0087】

##### 実施例 59

###### (化合物 59 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.10g), 1-ベンジルピペラジン(63mg), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(55mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(69mg)を加え、室温で 9 日間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[8-(2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 59)(99mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.9-2.2(2H,m), 2.4-2.6(4H,m), 2.44(3H,s), 3.32-3.41(1H,m), 3.5-3.7(5H,m), 3.55(2H,s), 4.02(1H,d,J=7.6Hz), 4.19(1H,d,J=16.2Hz), 4.54(1H,brs), 4.72(1H,d,J=16.2Hz), 6.34-6.38(2H,m), 6.45(1H,d,J=8.0Hz), 6.91(1H,ddd,J=1.2Hz,2.2Hz,8.2Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.6Hz), 7.20-7.34(5H,m), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.07(1H,s).

#### 【0088】

magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (From basic , ethylacetate :hexane =1:2 only ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - [2 - (diethyl amino ) ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 58 ) (51 mg ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.04 (6 H, t, J=6.8Hz ), 1.85 - 1.96 (1 H, m ), 2.06 - 2.14 (1 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.54 - 2.68 (6 H, m ), 3.34 - 3.43 (1 H, m ), 3.48 - 3.68 (2 H, m ), 3.75 - 3.88 (2 H, m ), 4.48 (1 H, brs ), 6.33- 6.47 (3 H, m ), 6.89 - 6.93 (1 H, m ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.01 (1 H, s ).

#### 【0087】

##### Working Example 59

###### (Production of compound 59 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.10 g ), 1 -benzyl piperazine (63 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of the(55 mg ), 9 day it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (69 mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- [8 - (2 - (4 -benzyl -1- piperazinyl ) - 2 -oxo ethyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] -N- it acquired [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amine (compound 59 ) (99 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.9 - 2.2 (2 H, m ), 2.4 - 2.6 (4 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 3.32 - 3.41 (1 H, m ), 3.5- 3.7 (5 H, m ), 3.55 (2 H, s ), 4.02 (1 H, d, J=7.6Hz ), 4.19 (1 H, d, J=16.2Hz ), 4.54 (1 H, brs ), 4.72 (1 H, d, J=16.2Hz ), 6.34 - 6.38 (2 H, m ), 6.45 (1 H, d, J=8.0Hz ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz,2.2Hz,8.2Hz ), 7.00 - 7.08 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.6Hz ), 7.20 - 7.34 (5 H, m ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.07 (1 H, s ).

#### 【0088】

## 実施例 60

## (化合物 60 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.10g)、N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-トリメチルエタン-1,2-ジアミン(37mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(55mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(69mg)を加え、室温で 9 日間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルアセトアミド(化合物 60)(78mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.95-2.05(1H,m), 2.13-2.19(2H,m), 2.26(3H,s), 2.32(3H,s), 2.44(3H,s), 2.57-2.65(1H,m), 2.97(1.5H,s), 3.12(1.5H,s), 3.32-3.41(1H,m), 3.44-3.53(2H,m), 3.58-3.71(1H,m), 4.05-4.10(1H,m), 4.19(0.5H,d,J=16.2Hz), 4.25(0.5H,d,J=14.4Hz), 4.55-4.57(1H,m), 4.69(0.5H,d,J=16.2Hz), 4.76(0.5H,d,J=14.4Hz), 6.35-6.37(2H,m), 6.47(1H,d,J=9.3Hz), 6.89-6.92(1H,m), 7.01-7.06(3H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.06(1H,s).

## 【0089】

## 実施例 61

## (化合物 61 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.10g)、ベンジルメチルアミン(44mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(55mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(69mg)を加え、室温で 9 日間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

## Working Example 60

## (Production of compound 60 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.10 g ), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-trimethyl ethane -1, 2- diamine (37 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of the(55 mg ), 9 day it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (69 mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer ,washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, 2 - [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- [2 - (dimethylamino ) ethyl ] -N- methyl acetamide it acquired (compound 60 ) (78 mg ) as the oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.95 - 2.05 (1 H, m ), 2.13 - 2.19 (2 H, m ), 2.26 (3 H, s ), 2.32 (3 H, s ), 2.44(3 H, s ), 2.57 - 2.65 (1 H, m ), 2.97 (1.5 H, s ), 3.12 (1.5 H, s ), 3.32 - 3.41 (1 H, m ), 3.44 - 3.53 (2 H, m ), 3.58 - 3.71 (1 H, m ), 4.05 - 4.10 (1 H, m ), 4.19 (0.5 H, d, J=16.2Hz ), 4.25 (0.5 H, d, J=14.4Hz ), 4.55 - 4.57 (1 H, m ), 4.69 (0.5 H, d, J=16.2Hz ), 4.76 (0.5 H, d, J=14.4Hz ), 6.35 - 6.37 (2 H, m ), 6.47 (1 H, d, J=9.3Hz ) 6.89 - 6.92 (1 H, m ), 7.01 - 7.06 (3 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.4Hz ), 8.06 (1 H, s ).

## [0089]

## Working Example 61

## (Production of compound 61 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.10 g ), benzyl methylamine (44 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of the(55 mg ), 9 day it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (69 mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、残さをジエチルエーテルから再結晶してN-ベンジル-2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-メチルアセトアミド(化合物61)(67mg)を無色結晶として得た。

mp. 124-125 deg C

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from diethyl ether and N- benzyl -2- [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- methyl acetamide it acquired (compound 61 ) (67 mg ) as colorless crystal .

mp.124-125deg C

元素分析値	C30H30N5O2Cl	·1. 1H <sub>2</sub> Oとして						
elemental analysis values	C30H30N5O2Cl	* 1.1 H <sub>2</sub> O doing						
Calcd.	C, 65. 77;	H,	5. 92;		N,	12.	78.	
Calcd.	C,65.77;	H,	5.92 ;		N,	12.	78.	
Found	C, 65. 68	H,	6. 02		N,	12.	73.	
Found	C,65.68	H,	6. 02		N,	12.	73.	

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 2.02(1H,brs), 2.15 (1H,brs), 2.47(1.5H,s), 2.48(1.5H,s), 2.97(1.5H, s), 3.03(1.5H,s), 3.38(1H,brs), 3.67(1H,brs), 4.06-4.27(1H,m), 4.47-4.87(1H,m), 6.37(2H,brs), 6.47(1H,d,J=8.6Hz), 6.92(1H,d,J=8.4Hz), 7.03 -7.38(9H,m), 8.07(0.5H,s), 8.09(0.5H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 2.02 ( 1 H, brs ), 2.15 ( 1 H, brs ), 2.47 ( 1.5 H, s ), 2.48 ( 1.5 H, s ), 2.97 ( 1.5 H, s ), 3.03 ( 1.5 H, s ), 3.38 ( 1 H, brs ), 3.67 ( 1 H, brs ), 4.06 - 4.27 ( 1 H, m ), 4.47 - 4.87 ( 1 H, m ), 6.37 ( 2 H, brs ), 6.47 ( 1 H, d, J=8.6Hz ), 6.92 ( 1 H, d, J=8.4Hz ), 7.03 - 7.38 ( 9 H, m ), 8.07 ( 0.5 H, s ), 8.09 ( 0.5 H, s ).

#### 【0090】

#### 実施例 62

##### (化合物 62 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2 -(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物57)(46mg)を、キラルカラム(CHIRALPA C AD、ヘキサン:エタノール=1:1)に付し、光学活性体(化合物62)(22mg,>99.9%ee)をアモルファスとして得た。

旋光度検出器(Shodex OR-2、測定波長470nm)にて旋光性を測定したところ、(+ )方向を示した。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは化合物57と一致した。

#### 【0091】

#### 実施例 63

##### (化合物 63 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2 -(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-5,6,

#### [0090]

#### Working Example 62

##### (Production of compound 62 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 2 - ( 4 -methyl -1- piperazinyl ) - 2 -oxo ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 57 ) ( 46 mg ),it attached on chiral column (CHIRALPACAD, hexane :ethanol =1:1 ), it acquired optical isomer (compound 62 ) ( 22 mg ,>99.9%ee ) as amorphous .

When optical rotation was measured with optical rotation detector (Shodex OR-2, measurement wavelength 470nm ), (+) direction was shown.

<sup>1</sup>H-nmr spectrum agreed with compound 57.

#### 【0091】

#### Working Example 63

##### (Production of compound 63 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 2 - ( 4 -methyl -1- piperazinyl ) - 2 -oxo ethyl ] - 5, 6, 7 and 8

7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物57)(46mg)を、キラルカラム(CHIRALPA C AD、ヘキサン:エタノール=1:1)に付し、光学活性体(化合物 63)(23mg、99.9%ee)をアモルフアスとして得た。

旋光度検出器(Shodex OR-2、測定波長 470nm)にて旋光性を測定したところ、(-)方向を示した。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは化合物 57 と一致した。

#### 【0092】

##### 実施例 64

###### (化合物 64 の製造)

2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N, N-ジメチルアセトアミド(化合物 53)(100mg)を、キラルカラム(CHIRALCEL OJ、ヘキサン:エタノール=95:5)に付し、光学活性体(化合物 64)(45 mg、99.7%ee)を油状物として得た。

旋光度検出器(Shodex OR-2、測定波長 470nm)にて旋光性を測定したところ、(+)方向を示した。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは化合物 53 と一致した。

#### 【0093】

##### 実施例 65

###### (化合物 65 の製造)

2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N, N-ジメチルアセトアミド(化合物 53)(100mg)を、キラルカラム(CHIRALCEL OJ、ヘキサン:エタノール=95:5)に付し、光学活性体(化合物 65)(39 mg、99.6%ee)を油状物として得た。

旋光度検出器(Shodex OR-2、測定波長 470nm)にて旋光性を測定したところ、(-)方向を示した。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは化合物 53 と一致した。

#### 【0094】

##### 実施例 66

###### (化合物 66 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.15g)、1-フェニルピペラジン(86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(81mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.

-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 57 ) (46 mg ), it attached on chiral column (CHIRALPACAD, hexane :ethanol =1:1 ), it acquired optical isomer (compound 63 ) (23 mg , 99.9%ee ) as amorphous .

When optical rotation was measured with optical rotation detector (Shodex OR-2, measurement wavelength 470nm ), (-) direction was shown.

<sup>1</sup>H-nmr spectrum agreed with compound 57.

#### [0092]

##### Working Example 64

###### (Production of compound 64 )

2 - [ 5 - ( 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] -N, N- dimethylacetamide (compound 53 ) (100 mg ), it attached on chiral column (Chiralcel OJ, hexane :ethanol =95:5 ), it acquired the optical isomer (compound 64 ) (45 mg , 99.7%ee ) as oil .

When optical rotation was measured with optical rotation detector (Shodex OR-2, measurement wavelength 470nm ), (+) direction was shown.

<sup>1</sup>H-nmr spectrum agreed with compound 53.

#### [0093]

##### Working Example 65

###### (Production of compound 65 )

2 - [ 5 - ( 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] -N, N- dimethylacetamide (compound 53 ) (100 mg ), it attached on chiral column (Chiralcel OJ, hexane :ethanol =95:5 ), it acquired the optical isomer (compound 65 ) (39 mg , 99.6%ee ) as oil .

When optical rotation was measured with optical rotation detector (Shodex OR-2, measurement wavelength 470nm ), (-) direction was shown.

<sup>1</sup>H-nmr spectrum agreed with compound 53.

#### [0094]

##### Working Example 66

###### (Production of compound 66 )

[5 - ( 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] acetic acid (0.15 g ), 1 -phenyl piperazine (86 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of the(81 mg ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3

10g)を加え、室温で12時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、残さを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶してN-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物66)(0.13g)を無色結晶として得た。

mp. 165-166 deg C

-dimethylaminopropyl jp11 carbodiimide acetate (0.10 g).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate.

You washed organic layer with saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukuromatogurafii] (basic, ethylacetate).

It concentrated, recrystallization did residue from ethylacetate-hexane and N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[2-oxo-2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 66) (0.13 g) as colorless crystal.

mp. 165-166deg C

元素分析値	C32H33N6O2Cl	として			
elemental analysis values	C32H33N6O2Cl	With doing			
Calcd.	C, 67.54;	H,	5.84;	N,	14.77.
Calcd.	C, 67.54;	H,	5.84;	N,	14.77.
Found	C, 67.57	H,	5.91	N,	15.02.
Found	C, 67.57	H,	5.91	N,	15.02.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.96-2.07(1H,m), 2.13-2.22(1H,m), 2.44(3H,s), 3.19(2H,t,J=4.8Hz), 3.27(2H,t,J=5.4Hz), 3.35-3.42(1H,m), 3.62-3.70(1H,m), 3.73-3.84(4H,m), 4.03(1H,d,J=7.2Hz), 4.26(1H,d,J=15.9Hz), 4.54-4.58(1H,m), 4.78(1H,d,J=15.9Hz), 6.35-6.38(2H,m), 6.47(1H,d,J=7.2Hz), 6.89-6.96(4H,m), 7.01-7.06(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.7Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 7.29(1H,d,J=7.2Hz), 7.32(1H,d,J=7.2Hz), 8.08(1H,s).

#### 【0095】

#### 実施例 67

#### (化合物67の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.15g)、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン(82mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(81mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.10g)を加え、室温で12時間攪拌した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); de 1.96 - 2.07 (1 H, m), 2.13 - 2.22 (1 H, m), 2.44 (3 H, s), 3.19 (2 H, t, J=4.8Hz), 3.27 (2 H, t, J=5.4Hz), 3.35 - 3.42 (1 H, m), 3.62 - 3.70 (1 H, m), 3.73 - 3.84 (4 H, m), 4.03 (1 H, d, J=7.2Hz), 4.26 (1 H, d, J=15.9Hz), 4.54 - 4.58 (1 H, m), 4.78 (1 H, d, J=15.9Hz), 6.35 - 6.38 (2 H, m), 6.47 (1 H, d, J=7.2Hz), 6.89 - 6.96 (4 H, m), 7.01 - 7.06 (2 H, m), 7.15 (1 H, t, J=8.7Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.29 (1 H, d, J=7.2Hz), 7.32 (1 H, d, J=7.2Hz), 8.08 (1 H, s).

#### [0095]

#### Working Example 67

#### (Production of compound 67)

[5-(3-(3-chlorophenoxy)anilino)-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl] acetic acid (0.15 g), 4-(1-pyrrolidinyl)piperidine (82 mg), 1-hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N,N-dimethylformamide (5 ml) solution of (81 mg), 12 hours it agitated with room temperature 1-ethyl-3-including the(3-dimethylaminopropyl jp11 carbodiimide acetate (0.10 g).

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(4-(1-ピロリジニル)-1-ビペリジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物67)(99mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.42-1.63(3H,m), 1.80(2H,brs), 1.95(4H,brs), 2.13-2.29(2H,m), 2.44(3H,s), 2.58(4H,brs), 2.76-2.86(1H,m), 3.11-3.21(1H,m), 3.29-3.36(1H,m), 3.57-3.65(1H,m), 3.90(1H,d,J=13.8Hz), 4.08(1H,d,J=7.5Hz), 4.21(1H,dd,J=11.4Hz,15.9Hz), 4.38-4.42(1H,m), 4.56(1H,brs), 4.76(1H,dd,J=12.0Hz,16.2Hz), 6.34-6.36(2H,m), 6.47(1H,d,J=9.0Hz), 6.89-6.92(1H,m), 7.01-7.06(2H,m), 7.15(1H,t,J=11.1Hz), 7.23(1H,t,J=8.1Hz), 8.06(1H,s).

#### 【0096】

#### 実施例 68

##### (化合物68の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.15g)、N-(3-アミノプロピル)モルホリン(76mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(81mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.10g)を加え、室温で12時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-酢酸エチルから再結晶して2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]アセトアミド(化合物68)(0.12g)を無色結晶として得た。

mp. 130-131 deg C

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [ 2 -oxo -2 - ( 4 - ( 1 -pyrrolidinyl ) - 1 -bipyridinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 67 ) (99 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub><sub>>3</sub>, 300MHz );de 1.42 - 1.63 (3 H, m ), 1.80 (2 H, brs ), 1.95 (4 H, brs ), 2.13 - 2.29 (2 H, m ), 2.44(3 H, s ), 2.58 (4 H, brs ), 2.76 - 2.86 (1 H, m ), 3.11 - 3.21 (1 H, m ), 3.29 - 3.36 (1 H, m ), 3.57 -3.65 (1 H, m ), 3.90 (1 H, d, J=13.8Hz ), 4.08 (1 H, d, J=7.5Hz ), 4.21 (1 H, dd, J=11.4Hz , 15.9Hz ), 4.38 - 4.42 (1 H, m ), 4.56 (1 H, brs ), 4.76 (1 H, dd, J=12.0Hz , 16.2Hz ), 6.34 - 6.36 (2 H, m ), 6.47 (1 H, d, J=9.0Hz ), 6.89 - 6.92 (1 H, m ), 7.01 - 7.06 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=11.1Hz ), 7.23 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.06 (1 H, s ).

#### [0096]

#### Working Example 68

##### (Production of compound 68 )

[5 - ( 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.15 g ), N- ( 3 -aminopropyl ) morpholine (76 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N -dimethylformamide (5 ml ) solution of (81 mg ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including the(3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (0.10 g ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ethylacetate and 2 - [ 5 - ( 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- it acquired [3 - ( 4 -morpholinyl ) propyl ] acetamide (compound 68 ) (0.12 g ) as colorless crystal .

mp.130-131deg C

元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Cl として

Calcd. C,63.21; H,6.40; N,15.25.

Found C,63.26; H,6.56; N,15.36.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.64-1.73(2H,m), 1.96-2.05(1H,m), 2.10-2.18(1H,m), 2.37-2.43(6H,m), 2.47(3H,s), 3.29-3.48(3H,m), 3.57-3.70(5H,m), 3.90(1H,d,J=6.9Hz), 4.19(1H,d,J=15.6Hz), 4.26(1H,d,J=15.6Hz), 4.55(1H,brs), 6.34-6.40(2H,m), 6.46(1H,dd,J=1.5Hz,7.8Hz), 6.90-6.93(1H,m), 6.99(1H,brs), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.04-7.08(1H,m), 7.16(1H,t,J=7.8Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.11(1H,s).

#### [0097]

#### 実施例 69

##### (化合物 69 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.30g)、t-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート(0.20g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.16g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.20g)を加え、室温で12時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで1回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

さらにシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、t-ブチル 4-[(5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセチル]-1-ピペラジンカルボキシレート(化合物 69)(0.36g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.49(9H,s), 2.02-2.20(2H,m), 3.34-3.70(10H,m), 4.04(1H,d,J=7.4Hz), 4.21(1H,d,J=15.8Hz), 4.55(1H,brs), 4.74(1H,d,J=15.8Hz), 6.35-6.38(2H,m), 6.45-6.48(1H,m), 6.90-6.93(1H,m), 7.00-7.07(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.08(1H,s).

elemental analysis values  
C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Cl  
doing

Calcd.C, 63.21;H, 6.40;N, 15.25.

FoundC, 63.26;H, 6.56;N, 15.36.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.64 - 1.73 (2 H, m ), 1.96 - 2.05 (1 H, m ), 2.10 - 2.18 (1 H, m ), 2.37 -2.43 (6 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.29 - 3.48 (3 H, m ), 3.57 - 3.70 (5 H, m ), 3.90 (1 H, d, J=6.9Hz ), 4.19 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.26 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.55 (1 H, brs ), 6.34 - 6.40 (2 H, m ), 6.46 (1 H, dd, J=1.5Hz , 7.8Hz ), 6.90 - 6.93 (1 H, m ), 6.99 (1 H, brs ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.04 - 7.08 (1 H, m ), 7.16 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ) 8.11 (1 H, s ).

#### [0097]

#### Working Example 69

##### (Production of compound 69 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.30 g ), t-butyl piperazine -1- carboxylate (0.20 g ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of the(0.16 g ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (0.20 g ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

one time it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

Furthermore it attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, t-butyl 4- [ (5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetyl ] - 1 -piperazine carboxylate it acquired (compound 69 ) (0.36 g ) as the amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.49 (9 H, s ), 2.02 - 2.20 (2 H, m ), 3.34 - 3.70 (10 H, m ), 4.04 (1 H, d, J=7.4Hz ), 4.21 (1 H, d, J=15.8Hz ), 4.55 (1 H, brs ), 4.74 (1 H, d, J=15.8Hz ), 6.35 - 6.38 (2 H, m ), 6.45 - 6.48 (1 H, m ), 6.90 - 6.93 (1 H, m ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.08 (1 H, s ).

## 【0098】

## 実施例 70

## (化合物 70 の製造)

t-ブチル 4-[(5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセチル]-1-ピペラジンカルボキシレート(0.31g)に 4N 塩酸(酢酸エチル溶液、10ml)を滴下し、室温で 40 分攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

水層を酢酸エチルでさらに 2 回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 70)(0.21g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.92-2.22(2H,m), 2.45(3H,s), 2.88(2H,t,J=4.8Hz), 2.95(2H,t,J=4.4Hz), 3.30-3.40(1H,m), 3.50-3.69(5H,m), 4.14(1H,brs), 4.18(1H,d,J=16.0Hz), 4.56(1H,brs), 4.75(1H,d,J=16.0Hz), 6.34-6.37(2H,m), 6.46-6.49(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=1.2Hz,2.2Hz,8.0Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.07(1H,s).

## 【0099】

## 実施例 71

## (化合物 71 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、13mg)をテトラヒドロフラン(3ml)に懸濁させた。

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(145mg)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)を室温で加え、40 分攪拌した。

2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(0.04ml)を室温で加え 2 時間攪拌した。

触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で 4 時間攪拌した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢

## [0098]

## Working Example 70

## (Production of compound 70)

t-butyl 4- [ (5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetyl ] - 1 -piperazine carboxylate it dripped 4 N hydrochloric acid (ethylacetate solution , 10ml ) to (0.31 g ), 40 minutes agitated with room temperature .

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

Furthermore twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, N- [ 3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [ 2 -oxo -2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -amine (compound 70 ) (0.21 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.92 - 2.22 (2 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.88 (2 H, t, J=4.8Hz ), 2.95 (2 H, t, J=4.4Hz ), 3.30 - 3.40(1 H, m ), 3.50 - 3.69 (5 H, m ), 4.14 (1 H, brs ), 4.18 (1 H, d, J=16.0Hz ), 4.56 (1 H, brs ), 4.75 (1 H, d, J=16.0Hz ), 6.34 - 6.37(2 H, m ), 6.46 - 6.49 (1 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz , 2.2Hz , 8.0Hz ), 7.00 - 7.08 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.07(1 H, s ).

## [0099]

## Working Example 71

## (Production of compound 71)

sodium hydride (oily , 60%, 13mg ) suspension was done in tetrahydrofuran (3 ml ).

N- [ 3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [ 2 -oxo -2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it added tetrahydrofuran solution (5 ml ) of [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -amine (145 mg ) with room temperature , 40 minutes agitated .

2 -chloro -N, N- dimethylacetamide it added (0.04 ml ) with room temperature and 2 hours agitated .

Including sodium iodide of catalyst amount , 4 hours it agitated with room temperature .

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including the water.

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic ,

酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、2-[4-((5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセチル)-1-ピペラジニル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 71)(88mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.90-2.26(2H,m), 2.44(3H,s), 2.56(2H,t,J=4.8Hz), 2.64(2H,t,J=4.8Hz), 2.96(3H,s), 3.06(3H,s), 3.23(2H,s), 3.32-3.41(1H,m), 3.57-3.74(5H,m), 4.12(1H,brs), 4.19(1H,d,J=16.2Hz), 4.55(1H,brs), 4.74(1H,d,J=16.2Hz), 6.33-6.37(2H,m), 6.47(1H,dd,J=1.4Hz,7.4Hz), 6.90(1H,ddd,J=1.0Hz,2.2Hz,8.4Hz), 7.00-7.07(4H,m), 7.15(1H,t,J=8.6Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.07(1H,s).

#### 【0100】

#### 実施例 72

##### (化合物 72 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.15g)、N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン(54mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(81mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.10g)を加え、室温で 12 時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集め飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-酢酸エチルから再結晶して 2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アセトアミド(化合物 72)(0.09g)を無色結晶として得た。

mp.162-163 deg C

元素分析値	C27H33N6O2Cl	として				
elemental analysis values	C27H33N6O2Cl	With doing				
Calcd.	C. 63. 71;	H,	6. 53;	N,	16. 5	1.

ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, 2 - [4 - (5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetyl ) -1- piperazinyl ] -N, N- dimethylacetamide it acquired (compound 71 ) (88 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.90 - 2.26 (2 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.56 (2 H, t, J=4.8Hz ), 2.64 (2 H, t, J=4.8Hz ), 2.96 (3 H, s ), 3.06(3 H, s ), 3.23 (2 H, s ), 3.32 - 3.41 (1 H, m ), 3.57 - 3.74 (5 H, m ), 4.12 (1 H, brs ), 4.19 (1 H, d, J=16.2Hz ), 4.55(1 H, brs ), 4.74 (1 H, d, J=16.2Hz ), 6.33 - 6.37 (2 H, m ), 6.47 (1 H, dd, J=1.4Hz, 7.4Hz ), 6.90 (1 H, ddd, J=1.0Hz , 2.2Hz , 8.4Hz ), 7.00 - 7.07 (4 H, m ), 7.15(1 H, t, J=8.6Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.4Hz ), 8.07 (1 H, s ).

#### [0100]

#### Working Example 72

##### (Production of compound 72 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.15 g ), N, N- dimethylpropane -1, 3- diamine (54 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N- dimethylformamide (5 ml ) solution of the(81 mg ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (0.10 g ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ethylacetate and 2 - [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ]-N- it acquired [3 - (dimethylamino ) propyl ] acetamide (compound 72 ) (0.09 g ) as colorless crystal .

mp.162-163deg C

Calcd.	C,63.71;	H,	6.53 ;	N,	16. 5	1.
Found	C, 63. 49	H,	6. 53	N,	16. 4	7.
Found	C,63.49	H,	6. 53	N,	16. 4	7.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.59-1.67(2H,m), 1.96-2.06(1H,m), 2.04(6H,s), 2.13-2.19(1H,m), 2.31(2H,t,J=6.3H), 2.47(3H,s), 3.28-3.44(3H,m), 3.53-3.62(1H,m), 3.95(1H,d,J=7.2Hz), 4.18(1H,d,J=16.2Hz), 4.36(1H,d,J=16.2Hz), 4.55(1H,brs), 6.34-6.40(2H,m), 6.44-6.47(1H,m), 6.91(1H,dd,J=1.2Hz,8.1Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.05-7.08(1H,m), 7.16(1H,t,J=7.8Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 7.52(1H,brs), 8.12(1H,s).

### 【0101】

#### 実施例 73

##### (化合物 73 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.15g)、N<sup>1</sup>-ベンジル-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(94mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(81mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.10g)を加え、室温で12時間攪拌した。

濃縮し、水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。

有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-ベンジル-2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド(化合物 73)(120mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.98-2.16(2H,m), 2.23(3H,s), 2.26(3H,s), 2.40-3.32(2H,m), 2.46(1.5H,s), 2.49(1.5H,s), 3.32-3.74(4H,m), 4.07-4.27(2H,m), 4.57-4.84(4H,m), 6.34-6.37(2H,m), 6.47(1H,d,J=8.4Hz), 6.91(1H,ddd,J=1.0Hz,2.2Hz,8.0Hz), 7.00-7.45(9H,m), 8.06(0.5H,s), 8.09(0.5H,s).

### 【0102】

#### 実施例 74

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.59 - 1.67 (2 H, m ), 1.96 - 2.06 (1 H, m ), 2.04 (6 H, s ), 2.13 - 2.19 (1 H, m ), 2.31 (2 H, t, J=6.3H ), 2.47 (3 H, s ), 3.28 - 3.44 (3 H, m ), 3.53 - 3.62 (1 H, m ), 3.95 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.18 (1 H, d, J=16.2Hz ), 4.36 (1 H, d, J=16.2Hz ), 4.55 (1 H, brs ), 6.34 - 6.40 (2 H, m ), 6.44 - 6.47 (1 H, m ), 6.91 (1 H, dd, J=1.2Hz , 8.1Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.05 - 7.08 (1 H, m ), 7.16 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.52 (1 H, brs ) 8.12 (1 H, s ).

### [0101]

#### Working Example 73

##### (Production of compound 73 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.15 g ), N<sup>1</sup>-benzyl -N<sup>2</sup>-dimethyl ethane -1, 2- diamine (94 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of the(81 mg ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (0.10 g ).

It concentrated, twice it extracted with ethylacetate including thewater.

Gathering organic layer , you washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- benzyl -2- [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- it acquired [2 - (dimethylamino ) ethyl ] acetamide (compound 73 ) (120 mg ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.98 - 2.16 (2 H, m ), 2.23 (3 H, s ), 2.26 (3 H, s ), 2.40 - 3.32 (2 H, m ), 2.46(1.5 H, s ), 2.49 (1.5 H, s ), 3.32 - 3.74 (4 H, m ), 4.07 - 4.27 (2 H, m ), 4.57 - 4.84 (4 H, m ), 6.34 - 6.37 (2 H, m ), 6.47 (1 H, d, J=8.4Hz ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.0Hz , 2.2Hz,8.0Hz ), 7.00 - 7.45 (9 H, m ), 8.06 (0.5 H, s ), 8.09 (0.5 H, s ).

### [0102]

#### Working Example 74

## (化合物 74 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.13g)のピリジン溶液(5ml)に0 deg Cでアセチルクロリド(0.04ml)を滴下し、0 deg Cで1時間攪拌した。

酢酸エチルを加え、水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルから酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[8-(2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 74)(0.10g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.95-2.22(2H,m), 2.15(3H,s), 2.44(3H,s), 3.32-3.43(1H,m), 3.46-3.80(9H,m), 4.07(1H,d,J=7.2Hz), 4.22(1H,d,J=16.0Hz), 4.55(1H,brs), 4.75(1H,d,J=16.0Hz), 6.35-6.38(2H,m), 6.45-6.49(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=1.2Hz,2.6Hz,8.4Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.09(1H,s).

## 【0103】

## 実施例 75

## (化合物 75 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.15g)、1-[2(E)-3-フェニルプロパ-2-エニル]ピペラジン(0.11g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(81mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.10g)を加え、室温で12時間攪拌した。

濃縮し、水を加えて酢酸エチルで3回抽出した。

有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(4-((E)-3-フェニル-2-プロペニル)-1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 75)(0.11g)をアモルファスとして得た。

## (Production of compound 74 )

N-[3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [ 2 -oxo -2 - ( 1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido in pyridine solution ( 5 ml ) off [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -amine trihydrochloride ( 0.13 g ) it dripped acetyl chloride ( 0.04 ml ) with 0 deg C, 1 hour agitatedwith 0 deg C.

Including ethylacetate , with water one time you washed with the twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (From basic , ethylacetate ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, N- [ 8 - ( 2 - ( 4 -acetyl -1 -piperazinyl ) - 2 -oxo ethyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] -N- it acquired [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amine (compound 74 ) ( 0.10 g ) as amorphous .

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>,200MHz);de  
1.95 - 2.22 ( 2 H, m ), 2.15 ( 3 H, s ), 2.44 ( 3 H, s ), 3.32 - 3.43 ( 1 H, m ), 3.46 -3.80 ( 9 H, m ), 4.07 ( 1 H, d, J=7.2Hz ), 4.22 ( 1 H, d, J=16.0Hz ), 4.55 ( 1 H, brs ), 4.75 ( 1 H, d, J=16.0Hz ), 6.35 - 6.38 ( 2 H, m ), 6.45 -6.49 ( 1 H, m ), 6.91 ( 1 H, ddd, J=1.2Hz , 2.6Hz , 8.4Hz ), 7.00 - 7.08 ( 2 H, m ), 7.15 ( 1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 ( 1 H, t, J=8.4Hz ), 8.09 ( 1 H, s ).

## [0103]

## Working Example 75

## (Production of compound 75 )

[5 - ( 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] acetic acid ( 0.15 g ), 1 - [ ( 2 E ) - 3 -phenyl professional per 2- enyl ] piperazine ( 0.11 g ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N - dimethylformamide ( 5 ml ) solution of ( 81 mg ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including the(3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate ( 0.10 g ).

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including thewater.

Gathering organic layer , you washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [ 2 -oxo -2 - ( 4 - ( E ) - 3 -phenyl -2 - propenyl ) - 1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -amine (compound 75 ) ( 0.11 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.96-2.06(1H,m), 2.12-2.20(1H,m), 2.44(3H,s), 2.48-2.59(4H,m), 3.20(2H,d,J=6.6Hz), 3.32-3.39(1H,m), 3.54-3.72(5H,m), 4.10(1H,d,J=7.2Hz), 4.18(1H,d,J=15.9Hz), 4.55(1H,brs), 4.75(1H,d,J=15.9Hz), 6.26(1H,dt,J<sub>d</sub>=15.6Hz,J<sub>f</sub>=6.6Hz), 6.35-6.37(2H,m), 6.45-6.48(1H,m), 6.55(1H,d,J=15.6Hz), 6.93-6.99(1H,m), 7.01-7.06(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 7.25-7.40(5H,m), 8.07(1H,s).

## 【0104】

## 実施例 76

## (化合物 76 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.25g)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)にトリエチルアミン(0.30ml)を加え、0 deg C でメタンスルホニルクロリド(0.04ml)を滴下し、1 時間攪拌した。

水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残さを酢酸エチルから再結晶して N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(4-(メチルスルホニル)エチル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 76)(0.11g)を無色結晶として得た。

mp. 131-133 deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz);de 1.96 - 2.06 (1 H, m), 2.12 - 2.20 (1 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.48 - 2.59 (4 H, m), 3.20 (2 H, d, J=6.6Hz), 3.32 - 3.39 (1 H, m), 3.54 - 3.72 (5 H, m), 4.10 (1 H, d, J=7.2Hz), 4.18 (1 H, d, J=15.9Hz), 4.55 (1 H, brs), 4.75 (1 H, d, J=15.9Hz), 6.26 (1 H, dt, J<sub>d</sub>=15.6Hz, J<sub>f</sub>=6.6Hz), 6.35 - 6.37 (2 H, m), 6.45 - 6.48 (1 H, m), 6.55 (1 H, d, J=15.6Hz), 6.93 - 6.99 (1 H, m), 7.01 - 7.06 (2 H, m), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.25 - 7.40 (5 H, m), 8.07 (1 H, s).

## 【0104】

## Working Example 76

## (Production of compound 76)

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[2-oxo-2-(1-piperazinyl)ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it dripped methane sulfonyl chloride (0.04 ml) to tetrahydrofuran solution (5 ml) of [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine trihydrochloride (0.25 g) with 0 deg C including triethylamine (0.30 ml), 1 hour agitated.

Including water, thrice it extracted with ethylacetate.

Gathering organic layer, you washed with saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :ethanol =10:1).

It concentrated, recrystallization did residue from ethylacetate and N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[2-(4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl)-2-oxoethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 76) (0.11 g) as colorless crystal.

mp.131-133deg C

元素分析値	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>6</sub> SO <sub>4</sub> Cl		·O. 25H <sub>2</sub> Oとして					
elemental analysis values	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>6</sub> SO <sub>4</sub> Cl		* 0.25 H <sub>2</sub> O doing					
Calcd.	C, 56. 34;		H,	5. 52;		N,	14	. 60.
Calcd.	C, 56.34;		H,	5.52;		N,	14	. 60.
Found	C, 56. 28	;	H,	5. 46	;	N,	14	. 38.
Found	C, 56.28	;	H,	5. 46	;	N,	14	. 38.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.90-2.26(2H,m), 2.44(3H,s), 2.82(3H,s), 3.16-3.46(5H,m), 3.54-3.86(5H,m), 4.03(1H,d,J=7.6Hz), 4.23(1H,d,J=

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);de 1.90 - 2.26 (2 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.82 (3 H, s), 3.16 - 3.46 (5 H, m), 3.54 - 3.86 (5 H, m), 4.03 (1 H, d, J=7.6Hz), 4.23

6.0Hz), 4.55(1H,brs), 4.73(1H,d,J=16.0Hz), 6.35-6.39(2H,m), 6.45-6.49(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=1.2Hz,2.2Hz,8.0Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.09(1H,s).

## 【0105】

## 実施例 77

## (化合物 77 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.20g)と炭酸カリウム(0.19g)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に 1-(クロロアセチル)ピロリジン(54mg)を加え、室温で 2 時間 30 分攪拌した。

触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で 12 時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルを加え、水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(4-(2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル)-1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 77)(0.15g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.83-2.05(5H,m), 2.10-2.28(1H,m), 2.45(3H,s), 2.54-2.72(4H,m), 3.18(2H,s), 3.30-3.52(5H,m), 3.54-3.74(5H,m), 4.12(1H,d,J=7.0Hz), 4.18(1H,d,J=16.0Hz), 4.54(1H,brs), 4.76(1H,d,J=16.0Hz), 6.34-6.37(2H,m), 6.45-6.49(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=1.2Hz,2.2Hz,8.2Hz), 7.00-7.07(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.07(1H,s).

## 【0106】

## 実施例 78

## (化合物 78 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.20g)と炭酸カリウム(0.19g)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に 2-クロロアセトアミド(34mg)を加え、室温で 1 時間 30 分攪拌した。

触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で 12 時間攪拌した。

(1 H, d, J=16.0Hz ), 4.55 (1 H, brs ), 4.73 (1 H, d, J=16.0Hz ), 6.35 - 6.39 (2 H, m ), 6.45 -6.49 (1 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz , 2.2Hz , 8.0Hz ), 7.00 - 7.08 (2 H, m ), 7.16 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.09 (1 H, s ).

## 【0105】

## Working Example 77

## (Production of compound 77 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 -[2 -oxo -2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -amine trihydrochloride (0.20 g ) within N, N - dimethylformamide (5 ml ) solution of potassium carbonate (0.19 g ) equivalent of 2 hours 30 itagitated with room temperature 1 - including (chloroacetyl ) pyrrolidine (54 mg ).

Including sodium iodide of catalyst amount , 12 hours it agitated with room temperature .

It concentrated, with water one time it washed with twice , saturated saline including ethylacetate , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 -[2 -oxo -2 - (4 - (2 -oxo -2 - (1 -pyrrolidinyl ) ethyl ) - 1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -amine (compound 77 ) (0.15 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.83 - 2.05 (5 H, m ), 2.10 - 2.28 (1 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.54 - 2.72 (4 H, m ), 3.18 (2 H, s ), 3.30 - 3.52 (5 H, m ), 3.54 - 3.74 (5 H, m ), 4.12 (1 H, d, J=7.0Hz ), 4.18 (1 H, d, J=16.0Hz ), 4.54 (1 H, brs ), 4.76 (1 H, d, J=16.0Hz ), 6.34 - 6.37 (2 H, m ), 6.45 - 6.49 (1 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz , 2.2Hz , 8.2Hz ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.07 (1 H, s ).

## 【0106】

## Working Example 78

## (Production of compound 78 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 -[2 -oxo -2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -amine trihydrochloride (0.20 g ) within N, N - dimethylformamide (5 ml ) solution of potassium carbonate (0.19 g ) equivalent of 1 hour 30 itagitated with room temperature 2 -chloro acetamide including (34 mg ).

Including sodium iodide of catalyst amount , 12 hours it

間攪拌した。

60 deg C で 8 時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルを加え、水で3回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、2-[4-((5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセチル)-1-ピペラジニル]アセトアミド(化合物 78)(0.12g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.94-2.08(1H,m), 2.12-2.24(1H,m), 2.44(3H,s), 2.50-2.68(4H,m), 3.08(2H,s), 3.32-3.40(1H,m), 3.58-3.70(5H,m), 4.10(1H,d,J=7.5Hz), 4.19(1H,d,J=15.9Hz), 4.56(1H,brs), 4.75(1H,d,J=15.9Hz), 5.54(1H,brs), 6.35-6.37(2H,m), 6.45-6.49(1H,m), 6.89-6.93(2H,m), 7.01(1H,t,J=1.8Hz), 7.04-7.07(1H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.08(1H,s).

#### 【0107】

##### 実施例 79

###### (化合物 79 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.20g)と炭酸カリウム(0.19g)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に 4-(クロロアセチル)モルホリン(59mg)とヨウ化ナトリウム(49mg)を加え、室温で 12 時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルを加え、水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(4-(2-(4-モルホリニル)-2-オキソエチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 79)(0.14g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.96-2.00(1H,m), 2.13-2.19(1H,m), 2.44(3H,s), 2.50-2.68(4H,m), 3.24(2H,s), 3.33-3.39(1H,m), 3.52-3.78(13H,m), 4.08-4.20(1H,m), 4.19(1H,d,J=15.9Hz), 4.56(1H,brs), 4.74(1H,d,J=15.9Hz), 6.32-6.40(2H,m), 6.47(1H,d,J=9.0Hz), 6.89-6.93(1H,m), 7.01

agitated with room temperature .

8 -hour it agitated with 60 deg C.

It concentrated, with water one time it washed with thrice , saturated saline including ethylacetate , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol ==10:1 ).

It concentrated, 2 - it acquired [4 - (5 - (3 -(3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetyl ) -1- piperazinyl ] acetamide (compound 78 ) (0.12 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.94 - 2.08 (1 H, m ), 2.12 - 2.24 (1 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.50 - 2.68 (4 H, m ), 3.08 (2 H, s ), 3.32 - 3.40 (1 H, m ), 3.58 - 3.70 (5 H, m ), 4.10 (1 H, d, J=7.5Hz ), 4.19 (1 H, d, J=15.9Hz ), 4.56 (1 H, brs ), 4.75 (1 H, d, J=15.9Hz ), 5.54 (1 H, brs ), 6.35 - 6.37 (2 H, m ), 6.45 - 6.49 (1 H, m ), 6.89 - 6.93 (2 H, m ), 7.01 (1 H, t, J=1.8Hz ), 7.04 - 7.07 (1 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ) 8.08 (1 H, s ).

#### [0107]

##### Working Example 79

###### (Production of compound 79 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (0.20 g ) within N, N -dimethylformamide (5 ml ) solution of potassium carbonate (0.19 g ) 12 hours it agitated with the room temperature 4 - (chloroacetyl ) morpholine (59 mg ) with including sodium iodide (49 mg ).

It concentrated, with water one time it washed with twice , saturated saline including ethylacetate , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (4 - (2 - (4 -morpholinyl ) - 2 -oxo ethyl ) - 1 -piperazinyl ) - 2 -oxo ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 79 ) (0.14 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.96 - 2.00 (1 H, m ), 2.13 - 2.19 (1 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.50 - 2.68 (4 H, m ), 3.24 (2 H, s ), 3.33 - 3.39 (1 H, m ), 3.52 - 3.78 (13 H, m ), 4.08 - 4.20 (1 H, m ), 4.19 (1 H, d, J=15.9Hz ), 4.56 (1 H, brs ), 4.74 (1 H, d, J=15.9Hz ), 6.32 - 6.40 (2 H, m ), 6.47 (1 H, d, J=9.0Hz ), 6.89 - 6.93 (1 H, m ),

-7.06(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.7Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.07(1H,s).

### 【0108】

#### 実施例 80

##### (化合物 80 の製造)

クロロ(メチルチオ)メタン(53mg)と炭酸カリウム(0.19g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液にN-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.30g)を加えて室温で1時間攪拌した。

炭酸カリウム(0.14g)を加え、1時間攪拌した。

ヨウ化ナトリウム(75mg)を加え、室温で4時間攪拌した。

クロロ(メチルチオ)メタン(48mg)を加え、室温で1時間攪拌した。

酢酸エチルを加え、水で3回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(4-((メチルスルファンイル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 80)(0.10g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.92-2.28(2H,m), 2.18(3H,s), 2.58(3H,s), 2.61-2.70(4H,m), 3.30-3.44(1H,m), 3.45-3.76(5H,m), 3.92(2H,s), 4.02-4.15(1H,m), 4.19(1H,d,J=16.2Hz), 4.56(1H,br s), 4.76(1H,d,J=16.2Hz), 6.35-6.37(2H,m), 6.47(1H,d,J=9.2Hz), 6.87-6.94(1H,m), 7.00-7.07(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.07(1H,s).

### 【0109】

#### 実施例 81

##### (化合物 81 の製造)

4-(クロロメチル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(53mg)と炭酸カリウム(0.23g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液にN-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.20g)とヨウ化ナトリウム(49mg)を加え、室温で2時間30分攪拌した。

7.01 - 7.06 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.7Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.4Hz ), 8.07 (1 H, s ).

### 【0108】

#### Working Example 80

##### (Production of compound 80 )

chloro (methylthio ) methane (53 mg ) with in N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of potassium carbonate (0.19 g ) 1 hour it agitated with room temperature N- [3 - (3-chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (1-piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7and 8 -tetrahydro pyrido including [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (0.30 g ).

Including potassium carbonate (0.14 g ), 1 hour it agitated.

Including sodium iodide (75 mg ), 4 hours it agitated with room temperature .

Including chloro (methylthio ) methane (48 mg ), 16 hours it agitated with room temperature .

Including ethylacetate , with water one time you washed with the thrice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (4 - (methyl sulfanyl ) methyl ) - 1 -piperazinyl ) -2 - oxo ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 80 ) (0.10 g ) as amorphous .

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>,200MHz);de  
1.92 - 2.28 (2 H, m ), 2.18 (3 H, s ), 2.58 (3 H, s ), 2.61 - 2.70 (4 H, m ), 3.30 -3.44 (1 H, m ), 3.45 - 3.76 (5 H, m ), 3.92 (2 H, s ), 4.02 - 4.15 (1 H, m ), 4.19 (1 H, d, J=16.2Hz), 4.56 (1 H, brs ), 4.76 (1 H, d, J=16.2Hz ), 6.35 - 6.37 (2 H, m ), 6.47 (1 H, d, J=9.2Hz ), 6.87 - 6.94 (1 H, m ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.15(1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.4Hz ), 8.07 (1 H, s ).

### 【0109】

#### Working Example 81

##### (Production of compound 81 )

4 - (chloromethyl ) - 3 and 5 -dimethyl isoxazole (53 mg ) with in N, N- dimethylformamide (5 ml ) solution of potassium carbonate (0.23 g ) equivalent of 2 hours 30 it agitated with room temperature N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2-methyl -8- [2 -oxo -2- (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (0.20 g ) with including the sodium iodide (49 mg ).

濃縮し、酢酸エチルを加え、水で3回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[2-(4-((3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物81)(0.13g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.94-2.05(1H,m), 2.10-2.20(1H,m), 2.26(3H,s), 2.34(3H,s), 2.38-2.48(4H,m), 2.44(3H,s), 3.26(2H,s), 3.31-3.38(1H,m), 3.50-3.68(5H,m), 4.07(1H,d,J=6.9Hz), 4.18(1H,d,J=15.9Hz), 4.55(1H,brs), 4.73(1H,d,J=15.9Hz), 6.35-6.37(2H,m), 6.47(1H,d,J=7.8Hz), 6.89-6.93(1H,m), 7.01(1H,t,J=2.4Hz), 7.04-7.07(1H,m), 7.15(1H,t,J=8.7Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.08(1H,s).

### 【0110】

#### 実施例 82

##### (化合物82の製造)

N,N-ジメチルアクリルアミド(0.10g)とトリエチルアミン(0.35ml)のエタノール(5ml)溶液にN-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.30g)を加え、室温で3時間攪拌した。

19時間加熱還流した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、3-[4-((5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセチル)-1-ピペラジニル]-N,N-ジメチルプロパンアミド(化合物82)(0.22g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.94-2.06(1H,m), 2.12-2.23(1H,m), 2.44(3H,s), 2.47-2.59(6H,m), 2.78(2H,t,J=7.8Hz), 2.96(3H,s), 3.03(3H,s), 3.31-3.38(1H,m), 3.52-3.70(5H,m), 4.12(1H,d,J=7.2Hz), 4.18(1H,d,J=16.5Hz), 4.52-4.60(1H,m), 4.75(1H,d,J=16.5Hz), 6.34-6.37(2H,m), 6.45-

It concentrated, with water one time it washed with thrice , saturated saline including ethylacetate , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - [2 - (4 - (3 and 5 -dimethyl -4 -isooxazolyl ) methyl ) - 1 -piperazinyl ) -2 - oxo ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 81 ) (0.13 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.94 - 2.05 (1 H, m ), 2.10 - 2.20 (1 H, m ), 2.26 (3 H, s ), 2.34 (3 H, s ), 2.38 -2.48 (4 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 3.26 (2 H, s ), 3.31 - 3.38 (1 H, m ), 3.50 - 3.68 (5 H, m ), 4.07 (1 H, d, J=6.9Hz ), 4.18 (1 H, d, J=15.9Hz ), 4.55 (1 H, brs ), 4.73 (1 H, d, J=15.9Hz ), 6.35 - 6.37 (2 H, m ), 6.47 (1 H, d, J=7.8Hz ), 6.89 - 6.93 (1 H, m ), 7.01 (1 H, t, J=2.4Hz ), 7.04 - 7.07 (1 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.7Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.4Hz ) 8.08 (1 H, s ).

### [0110]

#### Working Example 82

##### (Production of compound 82 )

N, N- dimethyl acrylamide (0.10 g ) with in ethanol (5 ml ) solution of triethylamine (0.35 ml ) 3 hours itagitated with room temperature N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido including [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (0.30 g ).

19 hour heating and refluxing it did.

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including thewater.

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, 3 - [ 4 - (5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) -2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetyl ) -1 - piperazinyl ] -N, N- dimethylpropane amide it acquired (compound 82 ) (0.22 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.94 - 2.06 (1 H, m ), 2.12 - 2.23 (1 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.47 - 2.59 (6 H, m ), 2.78 (2 H, t, J=7.8Hz ), 2.96 (3 H, s ), 3.03 (3 H, s ), 3.31 - 3.38 (1 H, m ), 3.52 - 3.70 (5 H, m ), 4.12 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.18 (1 H, d, J=16.5Hz ), 4.52 - 4.60 (1 H, m ), 4.75 (1 H, d, J=16.5Hz ), 6.34 - 6.37 (2 H, m ), 6.45

6.49(1H,m), 6.89-6.92(1H,m), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.03-7.06(1H,m), 7.15(1H,t,J=8.7Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.07(1H,s).

### 【0111】

#### 実施例 83

##### (化合物 83 の製造)

ボランのテトラヒドロフラン溶液(1.02M、22ml)に0 deg Cで2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-メチルアセトアミド(0.90g)を加え、2時間加熱還流した。

0 deg Cで濃塩酸(3.7ml)を加え、70 deg Cで40分攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで3回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、ヘキサン:酢酸エチル=1:2からエタノール:酢酸エチル=1:10)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(メチルアミノ)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 83)(0.47g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.82-2.18(2H,m), 2.458(3H,s), 2.463(3H,s), 2.84(2H,t,J=6.2Hz), 3.32-3.40(1H,m), 3.47-3.74(2H,m), 3.84-3.98(1H,m), 4.07-4.17(1H,m), 4.49(1H,brs), 6.34-6.38(2H,m), 6.43-6.47(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=1.2Hz,2.2Hz,8.0Hz), 6.70-7.08(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.02(1H,s).

### 【0112】

#### 実施例 84

##### (化合物 84 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(メチルアミノ)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.20g)、ヨウ化ナトリウム(70mg)、炭酸カリウム(78mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に 2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(0.06ml)を加え、室温で 12 時間攪拌した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネ

- 6.49 (1 H, m ), 6.89- 6.92 (1 H, m ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.03 - 7.06 (1 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.7Hz ) 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.07 (1 H, s ).

### [0111]

#### Working Example 83

##### (Production of compound 83 )

In tetrahydrofuran solution (1.02 M, 22ml ) of borane 2 hours heating and refluxing it did with 0 deg C 2 - [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- methyl acetamide including (0.90 g ).

With 0 deg C 40 minutes it agitated with 70 deg C including concentrated hydrochloric acid (3.7 ml ).

It neutralized with saturated sodium bicarbonate \* water, thrice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From basic , hexane :ethylacetate =1:2 ethanol :ethylacetate =1:10 ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (methylamino ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 83 ) (0.47 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.82 - 2.18 (2 H, m ), 2.458 (3 H, s ), 2.463 (3 H, s ), 2.84 (2 H, t, J=6.2Hz ), 3.32 - 3.40(1 H, m ), 3.47 - 3.74 (2 H, m ), 3.84 - 3.98 (1 H, m ), 4.07 - 4.17 (1 H, m ), 4.49 (1 H, brs ), 6.34 - 6.38 (2 H, m ), 6.43 - 6.47 (1 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz , 2.2Hz , 8.0Hz ), 6.70 - 7.08 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.02 (1 H, s ).

### [0112]

#### Working Example 84

##### (Production of compound 84 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (methylamino ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.20 g ), the sodium iodide (70 mg ), in N, N- dimethylformamide (5 ml ) solution of potassium carbonate (78 mg ) 12 hours it agitated with room temperature 2 -chloro -N, N- dimethylacetamide including (0.06 ml ).

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including the water.

You gathered organic layer , washed with saturated saline ,

シウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、2-[2-(5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)エチル](メチル)アミノ]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 84)(76mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.80-1.94(1H,m), 2.08-2.18(1H,m), 2.42(3H,s), 2.46(3H,s), 2.73(2H,t,J=6.0Hz), 2.86(3H,s), 2.97(3H,s), 3.26-3.33(3H,m), 3.44-3.53(1H,m), 3.66-3.74(1H,m), 4.10-4.19(1H,m), 4.44-4.60(2H,m), 6.33-6.38(2H,m), 6.47-6.50(1H,m), 6.89-6.92(2H,m), 7.00(1H,t,J=2.1Hz), 7.03-7.06(1H,m), 7.14(1H,t,J=8.1Hz), 7.23(1H,t,J=8.1Hz), 8.00(1H,s).

#### 【0113】

##### 実施例 85

###### (化合物 85 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(メチルアミノ)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.20g)、ヨウ化ナトリウム(70mg)、炭酸カリウム(78mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に 1-(クロロアセチル)ピロリジン(76mg)を加え、室温で 12 時間攪拌した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(メチル(2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 85)(152mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.73-1.94(5H,m), 2.08-2.19(1H,m), 2.42(3H,s), 2.44(3H,s), 2.64-2.77(2H,m), 3.13(1H,d,J=14.7Hz), 3.22(1H,d,J=14.7Hz), 3.22-3.48(6H,m), 3.67-3.76(1H,m), 4.11-4.21(1H,m), 4.44-4.52(1H,m), 4.56-4.64(1H,m), 6.32-6.36(1H,m), 6.41(1H,t,J=2.4Hz), 6.50-6.52(1H,m), 6.90(1H,dd,J=2.4Hz,8.4Hz), 7.01-7.04(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.1Hz), 7.23(1H,t,J=8.4Hz), 8.00(1H,s).

#### 【0114】

dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, 2 - [ (2 - (5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) ethyl ) (methyl ) amino ] -N, N- dimethylacetamide it acquired (compound 84 ) (76 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.80 - 1.94 (1 H, m ), 2.08 - 2.18 (1 H, m ), 2.42 (3 H, s ), 2.46 (3 H, s ), 2.73(2 H, t, J=6.0Hz ), 2.86 (3 H, s ), 2.97 (3 H, s ), 3.26 - 3.33 (3 H, m ), 3.44 - 3.53 (1 H, m ), 3.66 - 3.74 (1 H, m ), 4.10 - 4.19 (1 H, m ), 4.44 - 4.60 (2 H, m ), 6.33 - 6.38 (2 H, m ), 6.47 - 6.50 (1 H, m ), 6.89 - 6.92 (2 H, m ), 7.00 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.03 - 7.06 (1 H, m ), 7.14 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.23 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.00 (1 H, s ).

#### [0113]

##### Working Example 85

###### (Production of compound 85 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (methylamino ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.20 g ), the sodium iodide (70 mg ), in N, N- dimethylformamide (5 ml ) solution of potassium carbonate (78 mg ) 12 hours it agitatedwith room temperature 1 - including (chloroacetyl ) pyrrolidine (76 mg ).

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including thewater.

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (methyl (2 -oxo -2 - (1 -pyrrolidinyl ) ethyl ) amino ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 85 ) (152 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.73 - 1.94 (5 H, m ), 2.08 - 2.19 (1 H, m ), 2.42 (3 H, s ), 2.44 (3 H, s ), 2.64 -2.77 (2 H, m ), 3.13 (1 H, d, J=14.7Hz ), 3.22 (1 H, d, J=14.7Hz ), 3.22 - 3.48 (6 H, m ), 3.67 - 3.76 (1 H, m ), 4.11 - 4.21(1 H, m ), 4.44 - 4.52 (1 H, m ), 4.56 - 4.64 (1 H, m ), 6.32 - 6.36 (1 H, m ), 6.41 (1 H, t, J=2.4Hz ), 6.50 -6.52 (1 H, m ), 6.90 (1 H, dd, J=2.4Hz , 8.4Hz ), 7.01 - 7.04 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.1Hz ) 7.23 (1 H, t, J=8.4Hz ), 8.00 (1 H, s ).

#### [0114]

## 実施例 86

## (化合物 86 の製造)

1-アクリロイルピロリジン(0.13g)とトリエチルアミン(0.35ml)のエタノール(5ml)溶液にN-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.30g)を加え、22時間加熱還流した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルから酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(4-(3-オキソ-3-(1-ピロリジニル)プロピル)-1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物86)(0.22g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.79-2.24(6H,m), 2.40-2.64(6H,m), 2.44(3H,s), 2.80(2H,t,J=7.0Hz), 3.28-3.74(10H,m), 4.05(1H,d,J=6.2Hz), 4.19(1H,d,J=16.2Hz), 4.54(1H,brs), 4.73(1H,d,J=6.2Hz), 6.32-6.40(2H,m), 6.44-6.48(1H,m), 6.90(1H,ddd,J=1.2Hz,2.2Hz,8.4Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=7.6Hz), 8.07(1H,s).

## 【0115】

## 実施例 87

## (化合物 87 の製造)

1-(4-クロロブタノイル)ピロリジン(0.17g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に炭酸カリウム(0.46g)、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.40g)、ヨウ化ナトリウム(0.10g)を加え、60deg Cで3日間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルを加え、水で3回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルから酢酸エチル:エタノール=20:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(4-(4-オキソ-4-(1-ピロリジニ

## Working Example 86

## (Production of compound 86 )

1-acryloyl pyrrolidine (0.13 g) with 22 hour heating and refluxing it made ethanol (5 ml) solution of triethylamine (0.35 ml) N-[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [2 -oxo -2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido including [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -amine trihydrochloride (0.30 g).

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including the water.

You gathered organic layer, washed with saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From basic, ethylacetate ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, N-[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [2 -oxo -2 - (4 - (3 -oxo -3 - (1 -pyrrolidinyl ) propyl ) - 1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -amine (compound 86 ) (0.22 g) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);de 1.79 - 2.24 (6 H, m), 2.40 - 2.64 (6 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.80 (2 H, t, J=7.0Hz), 3.28 -3.74 (10 H, m), 4.05 (1 H, d, J=6.2Hz), 4.19 (1 H, d, J=16.2Hz), 4.54 (1 H, brs), 4.73 (1 H, d, J=16.2Hz), 6.32 - 6.40 (2 H, m), 6.44 -6.48 (1 H, m), 6.90 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.4Hz), 7.00 - 7.08 (2 H, m), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.6Hz), 8.07 (1 H, s).

## [0115]

## Working Example 87

## (Production of compound 87 )

1 - In N, N- dimethylformamide (5 ml) solution of (4 -chlorobutanoyl ) pyrrolidine (0.17 g) 3 -day period it agitated with 60 deg C potassium carbonate (0.46 g), N-[3 -(3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [2 -oxo -2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -amine trihydrochloride (0.40 g), including sodium iodide (0.10 g).

It concentrated, with water one time it washed with thrice, saturated saline including ethylacetate, dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From basic, ethylacetate ethylacetate :ethanol =20:1 ).

It concentrated, N-[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [2 -oxo -2 - (4 - (4 -oxo -4 - (1 -pyrrolidinyl )

ル)ブチル)-1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 87)(0.11g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.76-2.24(8H,m), 2.31(2H,t,J=7.0Hz), 2.40-2.56(6H,m), 2.44(3H,s), 3.30-3.74(10H,m), 4.05-4.09(1H,m), 4.19(1H,d,J=15.6Hz), 4.56(1H,brs), 4.74(1H,d,J=15.6Hz), 6.35-6.38(2H,m), 6.44-6.48(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=1.2Hz,2.2Hz,8.2Hz), 7.00-7.11(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.07(1H,s).

#### 【0116】

##### 実施例 88

###### (化合物 88 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、0.27g)をヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁させた。

0 deg C で 2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.50g)を加え、0 deg C で 10 分、室温で 10 分攪拌した。

0 deg C で 2-(クロロメチル)-1-プロピル-1H-イミダゾール塩酸塩(0.67g)を加え、徐々に室温に昇温し、12 時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。

有機層を集め飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルのみ)に付した。

濃縮し、残さに 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.2g)を加え、トルエン(10ml)に溶かし、p-トルエンスルホン酸一水和物(33mg)を加え、20 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルから酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮して残さをメタノール(10ml)にとかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.16g)、酢酸(0.14ml)を加え、室温で 45 分攪拌した。

butyl ) - 1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 87 ) (0.11 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.76 - 2.24 (8 H, m ), 2.31 (2 H, t, J=7.0Hz ), 2.40 - 2.56 (6 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 3.30 -3.74 (10 H, m ), 4.05 - 4.09 (1 H, m ), 4.19 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.56 (1H,brs), 4.74 (1 H, d, J=15.6Hz ), 6.35 - 6.38 (2 H, m ), 6.44 - 6.48 (1 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz , 2.2Hz , 8.2Hz ), 7.00 - 7.11 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.07 (1 H, s ).

#### [0116]

##### Working Example 88

###### (Production of compound 88 )

You washed sodium hydride (oily , 60%, 0.27g ) with hexane , suspension did in the N, N- dimethylformamide (10 ml ).

With 0 deg C with 0 deg C 10 min it agitated with 10 min , room temperature 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on including (0.50 g ).

With 0 deg C temperature rise it did gradually in room temperature 2 - (chloromethyl ) - 1 -propyl -1H-imidazole acetate including (0.67 g ), 12 hours agitated.

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

water layer twice was extracted with ethylacetate .

You gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with the magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (Only basic , ethylacetate ).

It concentrated, in residue it melted in toluene (10 ml ) 3 - including(3 -chlorophenoxy ) aniline (1.2 g ), 20 hour heating and refluxing it did including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (33 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From ethylacetate ethylacetate :ethanol =10:1 ).

Concentrating, it melted residue in methanol (10 ml ), 45 minutes itagitated with room temperature sodium cyanoborohydride thorium (0.16 g ), including acetic acid (0.14 ml ).

濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[(1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物88)(0.48g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 0.88(3H,t,J=7.6Hz), 1.63-1.82(2H,m), 1.86-2.20(2H,m), 2.50(3H,s), 3.49-3.55(2H,m), 3.99(1H,brs), 3.99-4.07(2H,m), 4.50(1H,brs), 4.91(1H,d,J=15.0Hz), 5.06(1H,d,J=15.0Hz), 6.31-6.38(2H,m), 6.41-6.46(1H,m), 6.87-6.92(1H,m), 6.89(1H,d,J=1.4Hz), 6.97(1H,d,J=1.4Hz), 6.99-7.07(2H,m), 7.14(1H,t,J=8.2Hz), 7.23(1H,t,J=8.2Hz), 8.08(1H,s).

#### [0117]

#### 実施例 89

##### (化合物89の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、0.27g)をヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁させた。

0 deg Cで2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.50g)を加え、0 deg Cで10分、室温で10分攪拌した。

0 deg Cで4-(クロロメチル)-5-メチル-1-プロピル-1H-イミダゾール塩酸塩(0.71g)を加え、1時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで2回抽出した。

有機層を集め飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルのみ)に付した。

酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。

ろ液を濃縮し、残さに3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.75g)を加え、トルエン(5ml)に溶かした。

p-トルエンスルホン酸一水和物(22mg)を加え、21時間加熱還流した。

It concentrated, it extracted with ethylacetate including saturated sodium bicarbonate \*water.

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -2 -methyl -8- [(1 -propyl -1H-imidazole -2 -yl ) methyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 88 ) (0.48 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 0.88 (3 H, t, J=7.6Hz ), 1.63 - 1.82 (2 H, m ), 1.86 - 2.20 (2 H, m ), 2.50 (3 H, s ), 3.49 -3.55 (2 H, m ), 3.99 (1 H, brs ), 3.99 - 4.07 (2 H, m ), 4.50 (1 H, brs ), 4.91 (1 H, d, J=15.0Hz ), 5.06 (1 H, d, J=15.0Hz ), 6.31 -6.38 (2 H, m ), 6.41 - 6.46 (1 H, m ), 6.87 -6.92 (1 H, m ), 6.89 (1 H, d, J=1.4Hz ), 6.97 (1 H, d, J=1.4Hz ), 6.99 - 7.07 (2 H, m ), 7.14 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.23 (1 H, t, J=8.2Hz ), 8.08 (1 H, s ).

#### [0117]

#### Working Example 89

##### (Production of compound 89 )

You washed sodium hydride (oily , 60%, 0.27g ) with hexane , suspension did in the N, N- dimethylformamide (10 ml ).

With 0 deg C with 0 deg C 10 min it agitated with 10 min , room temperature 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on including (0.50 g ).

1 hour it agitated with 0 deg C 4 - (chloromethyl ) -5 -methyl -1- propyl -1H-imidazole acetate including (0.71 g ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

water layer twice was extracted with ethylacetate .

You gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with the magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (Only basic , ethylacetate ).

Including ethylacetate , insoluble matter was filtered.

It concentrated filtrate , in residue it melted in toluene (5 ml ) 3 -including (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.75 g ).

Including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (22 mg ), 21 hour heating and refluxing it did.

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルから酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮して残さをメタノール(5ml)にとかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(70mg)、酢酸(0.06ml)を加え、室温で1時間攪拌した。

濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[(5-メチル-1-プロピル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物89)(0.27g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 0.94(3H,t,J=7.2Hz), 1.68-1.80(2H,m), 1.85-1.96(1H,m), 1.99-2.10(1H,m), 2.31(3H,s), 2.49(3H,s), 3.57-3.61(2H,m), 3.76(2H,t,J=7.5Hz), 3.90(1H,d,J=7.2Hz), 4.44-4.50(1H,m), 4.72(1H,d,J=15.0Hz), 4.78(1H,d,J=15.0Hz), 6.30-6.36(2H,m), 6.40-6.44(1H,m), 6.88-6.91(1H,m), 7.00(1H,t,J=1.8Hz), 7.03-7.06(1H,m), 7.13(1H,t,J=8.1Hz), 7.23(1H,t,J=8.1Hz), 7.34(1H,s), 8.00(1H,s).

#### 【0118】

##### 実施例 90

###### (化合物90の製造)

3-フェノキシ安息香酸(0.20g)、2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.14g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.14g)の N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.18g)を加え、室温で12時間攪拌した。

濃縮し、水を加えて酢酸エチルで3回抽出した。

有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付し、濃縮した。

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From ethylacetate ethylacetate :ethanol =10:1 ).

Concentrating, it melted residue in methanol (5 ml ), 1 hour itagitated with room temperature sodium cyanoborohydride thorium (70 mg ), including acetic acid (0.06 ml ).

It concentrated, it extracted with ethylacetate including saturated sodium bicarbonate \*water.

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ ( 5 -methyl -1 - propyl -1H-imidazole -4 - yl ) methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -amine (compound 89 ) (0.27 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>,300MHz );de  
0.94 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.68 - 1.80 (2 H, m ), 1.85 - 1.96 (1 H, m ), 1.99 - 2.10 (1 H, m ), 2.31 (3 H, s ), 2.49 (3 H, s ), 3.57 - 3.61 (2 H, m ), 3.76 (2 H, t, J=7.5Hz ), 3.90 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.44 - 4.50 (1 H, m ), 4.72 (1 H, d, J=15.0Hz ), 4.78 (1 H, d, J=15.0Hz ), 6.30 - 6.36 (2 H, m ), 6.40 - 6.44 (1 H, m ), 6.88 - 6.91 (1 H, m ), 7.00 (1 H, t, J=1.8Hz ), 7.03 - 7.06 (1 H, m ), 7.13 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.23 (1 H, t, J=8.1Hz ) 7.34 (1 H, s ), 8.00 (1 H, s ).

#### 【0118】

##### Working Example 90

###### (Production of compound 90 )

3 -phenoxy benzoic acid (0.20 g ), 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -amine (0.14 g ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (10 ml ) solution of (0.14 g ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including the(3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (0.18 g ).

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including thewater.

Gathering organic layer , you washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ), concentrated.

残さを酢酸エチルで洗って N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-フェノキシベンズアミド(化合物 90)(0.19g)を無色結晶として得た。

mp.235-237 deg C

Washing residue with ethylacetate , N- ( 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) - 3 - it acquired the[fenokishibenzuamido ] (compound 90 ) (0.19 g ) as colorless crystal .

mp.235-237deg C

元素分析値	C21H20N4O2·0.1H2Oとして				
elemental analysis values	C21H20N4O2*0.1 H2O doing				
Calcd.	C, 69. 63;		H, 5. 62;	N,	15. 47.
Calcd.	C,69.63;		H,5.62;	N,	15.47 .
Found	C, 69. 45	;	H, 5. 44	N,	15. 32.
Found	C,69.45	;	H,5.44	N,	15.32 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 2.00-2.24(2H,m), 2.45(3H,s), 3.38-3.58(2H,m), 5.24-5.30(1H,m), 5.44(1H,brs), 6.34(1H,d,J=6.9Hz), 7.00-7.03(2H,m), 7.11-7.16(2H,m), 7.33-7.50(5H,m), 8.07(1H,s).

#### 【0119】

#### 実施例 91

##### (化合物 91 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、31mg)をヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に懸濁させた。

エチル [2-メチル-5-((3-フェノキシベンゾイル)アミノ)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセテート(0.31g)を加え、室温で45分攪拌した。

ヨードメタン(0.11g)の N,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液を加え、室温で3日間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で3回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付し、さらにシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮してエチル [2-メチル-5-(メチル(3-フェノキシベンゾイル)アミノ)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセテート(化合物 91)(82mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 2.00 - 2.24 (2 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.38 - 3.58 (2 H, m ), 5.24 - 5.30 (1 H, m ), 5.44 (1 H, brs ), 6.34 (1 H, d, J=6.9Hz ), 7.00 - 7.03 (2 H, m ), 7.11 - 7.16 (2 H, m ), 7.33 - 7.50 (5 H, m ), 8.07(1 H, s ).

#### 【0119】

#### Working Example 91

##### (Production of compound 91 )

You washed sodium hydride (oily , 60%, 31 mg ) with hexane , suspension did in the N, N- dimethylformamide (3 ml ).

Including ethyl [2 -methyl -5- (3 -phenoxy benzoyl ) amino ) -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetate (0.31 g ), 45 minutes it agitated with the room temperature .

Including N, N- dimethylformamide (2 ml ) solution of iodomethane (0.11 g ), 3 -day period it agitatedwith room temperature .

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with thrice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ), furthermore attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

Concentrating, it acquired ethyl [2 -methyl -5- (methyl (3 -phenoxy benzoyl ) amino ) - 6 and 7 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetate (compound 91 ) (82 mg ) as oil .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.23-1.32(3H,m), 1.8-2.4(4H,m), 2.46(3H,s), 2.76-2.87(3H,m), 3.2-3.8(2H,m), 4.07-4.26(3H,m), 4.40-4.47(1H,m), 4.97(0.5H,brs), 5.91(0.5H,brs), 7.01-7.08(4H,m), 7.15(2H,d,J=19.0Hz), 7.31-7.42(3H,m), 7.87(1H,s).

#### 【0120】

##### 実施例 92

###### (化合物 92 の製造)

[2-メチル-5-(メチル(3-フェノキシベンゾイル)アミノ)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(60mg)、2-モルホリン-4-イルエタンアミン(27mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(32mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(40mg)を加え、室温で 12 時間攪拌した。

濃縮し、水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した後水層に食塩を加えて飽和とし、さらに酢酸エチルで 2 回抽出した。

有機層を集めて硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付し、濃縮して N-メチル-N-[2-メチル-8-(2-((2-(4-モルホリニル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-フェノキシベンズアミド(化合物 92)(52mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 2.10-2.28(2H,m), 2.37-2.46(6H,m), 2.48(3H,s), 2.81(3H,brs), 3.31-3.40(2H,m), 3.42-3.74(6H,m), 4.10-4.43(2H,m), 4.95(0.5H,brs), 5.82(0.5H,brs), 6.69(1H,brs), 7.00-7.18(6H,m), 7.31-7.39(3H,m), 7.89(1H,s).

#### 【0121】

##### 実施例 93

###### (化合物 93 の製造)

5-クロロ-2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン(50mg、0.28mmol)をエタノール(3.0ml)に溶解させ、アニリン(0.040ml)及び濃塩酸(0.045ml)を加えた。

混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。

反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.23 - 1.32 (3 H, m ), 1.8 - 2.4 (4 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.76 - 2.87 (3 H, m ), 3.2 - 3.8 (2 H, m ), 4.07 - 4.26 (3 H, m ), 4.40 - 4.47 (1 H, m ), 4.97 (0.5 H, brs ), 5.91 (0.5 H, brs ), 7.01 - 7.08 (4 H, m ), 7.15 (2 H, d, J=19.0Hz ), 7.31 - 7.42 (3 H, m ), 7.87 (1 H, s ).

#### 【0120】

##### Working Example 92

###### (Production of compound 92 )

[2 -methyl -5- (methyl (3 -phenoxy benzoyl ) amino ) -6 and 7 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (60 mg ), 2 -morpholine -4- yl ethane amine (27 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N -dimethylformamide (3 ml ) solution of the(32 mg ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (40 mg ).

With ethylacetate twice after extracting, it made saturated in the water layer including salt , it concentrated, including water furthermore twice extracted with ethylacetate .

Gathering organic layer , it dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ), concentrated and N- methyl -N-[2 -methyl -8- (2 - (2 - (4 -morpholinyl ) ethyl ) amino ) -2 -oxo ethyl ) -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] -3 - itacquired [fenokishibenzuamido ] (compound 92 ) (52 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 2.10 - 2.28 (2 H, m ), 2.37 - 2.46 (6 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 2.81 (3 H, brs ), 3.31 - 3.40 (2 H, m ), 3.42 - 3.74 (6 H, m ), 4.10 - 4.43 (2 H, m ), 4.95 (0.5 H, brs ), 5.82 (0.5 H, brs ), 6.69 (1 H, brs ), 7.00 - 7.18 (6 H, m ), 7.31 - 7.39 (3 H, m ), 7.89 (1 H, s ).

#### 【0121】

##### Working Example 93

###### (Production of compound 93 )

5 -chloro -2- methyl pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine (50 mg , 0.28mmol ) in ethanol (3.0 ml ), aniline (0.040 ml ) and itadded concentrated hydrochloric acid (0.045 ml ).

mixture 2.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was neutralized with saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution .

ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (50 ml ) and was washed with saturated saline (30 ml ), organic layer wasdried with anhydrous magnesium

た。

溶媒を減圧下、留去し、析出した結晶を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄し、N-(2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アニリン(化合物93)(60mg)を黄色固体として得た。

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>·0.25H<sub>2</sub>O とし  
て

Calcd:C,69.84;H,5.23;N,23.27.

Found:C,70.12;H,5.18;N,23.17.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.76(3H,s), 6.91(1H,d,J=5.4Hz), 7.24(1H,dt,J=7.0Hz), 7.39-7.52(4H,m), 8.63(1H,d,J=5.2Hz), 9.75(1H,s), 9.89(1H,s).

#### 【0122】

##### 実施例 94

###### (化合物 94 の製造)

5-クロロ-2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン(144mg, 0.80mmol)をエタノール(8.0ml)に溶解させ、2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]アニリン(278mg)及び濃塩酸(0.135ml)を加えた。

混合物を 3 時間加熱還流した。

反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。

酢酸エチル(150ml)を加えた。

混合物を水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]-2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物94)(45mg)を淡黄色固体として得た。

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS として

Calcd:C,67.36;H,4.85;N,14.96.

Found:C,67.04;H,4.83;N,14.72.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.89(3H,s), 3.75(3H,s), 6.76-6.82(3H,m), 7.14-7.44(6H,m), 7.69(1H,br), 8.72(1H,br), 9.42(1H,s).

#### 【0123】

sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , it washed crystal which wasprecipitated with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , it acquired N- ( 2 -methyl pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) aniline (compound 93 ) (60 mg ) as yellow solid .

elemental analysis values  
C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>\*0.25H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 69.84;H, 5.23;N, 23.27.

Found:C, 70.12;H, 5.18;N, 23.17.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , DMSO -d<sub>2</sub> );de 2.76 ( 3 H, s ), 6.91 ( 1 H, d, J=5.4Hz ), 7.24 ( 1 H, dt, J=7.0Hz ), 7.39 - 7.52 ( 4 H, m ), 8.63 ( 1 H, d, J=5.2Hz ), 9.75(1 H, s ), 9.89 ( 1 H, s ).

#### 【0122】

##### Working Example 94

###### (Production of compound 94 )

5 -chloro -2- methyl pyrido melting [ 2 and 3 -d ] pyrimidine (144 mg , 0.80mmol ) in ethanol (8.0 ml ), 2 - [ (4 -methoxyphenyl ) sulfanyl ] aniline (278 mg )and it added concentrated hydrochloric acid (0.135 ml ).

mixture 3 hours heating and refluxing was done.

reaction mixture was neutralized with saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution .

ethylacetate (150 ml ) was added.

mixture water (50 ml ) and was washed with saturated saline (30 ml ), organic layer wasdried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukoromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate :ethanol =20:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N-[2 - [ (4 -methoxyphenyl ) sulfanyl ] phenyl ] - 2 -methyl pyrido it acquired [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 94 ) (45 mg ) as pale yellow solid .

elemental analysis values

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS doing

Calcd:C, 67.36;H, 4.85;N, 14.96.

Found:C, 67.04;H, 4.83;N, 14.72.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.89 ( 3 H, s ), 3.75 ( 3 H, s ), 6.76 - 6.82 ( 3 H, m ), 7.14 - 7.44 ( 6 H, m ), 7.69(1 H, br ), 8.72 ( 1 H, br ), 9.42 ( 1 H, s ).

#### 【0123】

## 実施例 95

## (化合物 95 の製造)

5-クロロ-2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン(313mg、1.74mmol)をエタノール(20ml)に溶解させ、2-(フェニルスルファニル)アニリン(1.75g)及び4規定塩酸-酢酸エチル(0.87ml)を加えた。

混合物を60 deg Cで30分間攪拌した。

反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。

酢酸エチル(150ml)を加えた。

混合物を水(40ml)及び飽和食塩水(25ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、2-メチル-N-[2-[(フェニルスルファニル)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 95)(188mg)をアモルファスとして得た。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.91(3H,s), 7.04(1H,d,J=5.4Hz), 7.15-7.24(6H,m), 7.45-7.51(2H,m), 7.58(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 7.67(1H,dd,J=7.8,1.5Hz), 8.78(1H,d,J=5.7Hz), 9.12(1H,s).]

## 【0124】

## 実施例 96

## (化合物 96 の製造)

2-メチル-N-[2-[(フェニルスルファニル)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(185mg、0.54mmol)を酢酸エチル(11ml)に溶解させ、4規定塩酸-酢酸エチル(0.30ml)を加えた。混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、2-メチル-N-[2-[(フェニルスルファニル)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 2 塩酸塩(化合物 96)(193mg)を黄色固体として得た。元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S·2HCl·0.33H<sub>2</sub>O として Calcd:C,56.75;H,4.44;N,13.24. Found:C,56.54;H,4.23;N,13.46. <sup>1</sup>H-NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.85(3H,s), 6.38(1H,d,J=6.3Hz), 7.31(6H,br), 7.53(3H,br), 8.46(1H,d,J=7.5Hz), 10.17(1H,s), 12.03(1H,br).]]

## 【0125】

## 実施例 97

## (化合物 97 の製造)

8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(298mg、1.83mmol)、2-[(4-ブロモフェニル)スルファニル]アニリン(1.54g)及び p-トルエン

## Working Example 95

## (Production of compound 95 )

5 -chloro -2- methyl pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine (313 mg , 1.74mmol ) in ethanol (20 ml ), 2 - (phenyl sulfanyl ) aniline (1.75 g )and it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (0.87 ml ).

mixture 30 min was agitated with 60 deg C.

reaction mixture was neutralized with saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution .

ethylacetate (150 ml ) was added.

mixture water (40 ml ) and was washed with saturated saline (25 ml ), organic layer wasdried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , to remove solvent , to refine residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), 2 -methyl -N- [ 2 - It acquired [ (phenyl sulfanyl ) phenyl ] pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 95 ) (188 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.91 (3 H, s ), 7.04 (1 H, d, J=5.4Hz ), 7.15 - 7.24 (6 H, m ), 7.45 - 7.51 (2 H, m ), 7.58(1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz ), 7.67 (1 H, dd, J=7.8, 1.5Hz ), 8.78 (1 H, d, J=5.7Hz ), 9.12 (1 H, s ). ]

## [0124]

## Working Example 96

## (Production of compound 96 )

2 -methyl -N- [ 2 - Melting [ (phenyl sulfanyl ) phenyl ] pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (185 mg , 0.54mmol ) in ethylacetate (11 ml ), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (0.30 ml ). mixture 12 hours was agitated with room temperature . To filter reaction mixture , 2 -methyl -N- [ 2 - It acquired [ (phenyl sulfanyl ) phenyl ] pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine dihydrochloride (compound 96 ) (193 mg ) as yellow solid . As elemental analysis values C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S\*2HCl \*0.33H<sub>2</sub>O Calcd:C, 56.75;H, 4.44;N, 13.24. Found:C, 56.54;H, 4.23;N, 13.46.<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> );de 2.85 (3 H, s ), 6.38 (1 H, d, J=6.3Hz ), 7.31 (6 H, br ), 7.53 (3 H, br ), 8.46 (1 H, d, J=7.5Hz ), 10.17 (1 H, s ), 12.03 (1 H, br ). ]

## [0125]

## Working Example 97

## (Production of compound 97 )

8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on (298 mg , 1.83mmol ), 2 - [ (4 -bromophenyl ) sulfanyl ] aniline (1.54 g ) and p-toluenesulfonic acid acid

スルホン酸一水和物(35mg)をトルエン(10ml)に混合させた。

混合物を 130 deg C で 24 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(5.0ml)に溶解させた。

1 標準水酸化ナトリウム水溶液(10ml)及び亜鉛(1.83g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(200ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→酢酸エチル)で精製し、さらにエーテル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[2-[(4-ブロモフェニル)スルファニル]フェニル]-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 97)(161mg)をオレンジ色結晶として得た。

mp113 deg C.

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>S として

Calcd:C,56.21;H,4.48;N,13.11.

Found:C,56.45;H,4.33;N,13.17.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91-2.05(2H,m), 3.02-3.15(1H,m), 3.09(3H,s), 3.21-3.32(1H,m), 4.53-4.61(1H,m), 4.89(1H,d,J=7.4Hz), 6.73-6.91(4H,m), 7.28-7.33(2H,m), 7.37(1H,td,J=7.8,1.4Hz), 7.52(1H,dd,J=7.7,1.5Hz), 7.93(1H,s), 8.49(1H,s).IR(KBr)1597,1557,1524,1499,1472,1451,1404,1377,1316,1007cm<sup>-1</sup>.

### 【0126】

#### 実施例 98

##### (化合物 98)

2,8-ジエチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(461mg, 2.25mmol)、2-[(4-ブロモフェニル)スルファニル]アニリン(1.89g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(43mg)をトルエン(15ml)

monohydrate (35 mg ) was mixed to toluene (10 ml ).

mixture 24 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (200 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ), thewater (50 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (5.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ) and zinc (1.83 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (200 ml ), thewater (100 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*ethylacetate ), furthermore did recrystallization with ether -diisopropyl ether jp11 , N- [ 2 - [ (4 -bromophenyl ) sulfanyl ] phenyl ] - 8 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 97 ) (161 mg ) as orange crystal .

mp113deg C.

elemental analysis values

C<sub>>20</sub>H<sub>>19</sub>BrN<sub>>4</sub>S doing

Calcd:C, 56.21;H, 4.48;N, 13.11.

Found:C, 56.45;H, 4.33;N, 13.17.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>>3</sub> );δ 1.91 - 2.05 (2 H, m ), 3.02 - 3.15 (1 H, m ), 3.09 (3 H, s ), 3.21 - 3.32 (1 H, m ), 4.53 - 4.61 (1 H, m ), 4.89 (1 H, d, J=7.4Hz ), 6.73 - 6.91 (4 H, m ), 7.28 - 7.33 (2 H, m ), 7.37 (1 H, td, J=7.8, 1.4Hz ), 7.52(1 H, dd, J=7.7, 1.5Hz ), 7.93 (1 H, s ), 8.49 (1 H, s ).IR (KBr ) 1597, 1557, 1524, 1499, 1472, 1451, 1404, 1377, 1316 and 1007 cm <sup>-1</sup>.

### [0126]

#### Working Example 98

##### (compound 98 )

2 and 8 -diethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (461 mg , 2.25mmol ), 2 - [ (4 -bromophenyl ) sulfanyl ] aniline (1.89 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (43 mg ) was mixed to toluene (15 ml ).

に混合させた。

混合物を 130 deg C で 18.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(2.25g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(200ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、N-[2-[(4-ブロモフェニル)スルファニル]フェニル]-2,8-ジエチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 98)(809mg)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07(3H,t,J=7.1Hz), 1.29(3H,t,J=7.7Hz), 1.80-2.02(2H,m), 2.72(2H,q,J=7.5Hz), 2.99-3.26(2H,m), 3.50-3.73(2H,m), 4.56(1H,q-like), 4.90(1H,d,J=6.6Hz), 6.72-6.87(4H,m), 7.25-7.40(3H,m), 7.51(1H,dd,J=7.8,1.4Hz), 7.92(1H,s).

## [0127]

### 実施例 99

#### (化合物 99 の製造)

2,8-ジエチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オノ(2.50g, 12.2mmol)、3-アミノベンゾニトリル(4.32g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.23g)をトルエン(65ml)に混合させた。

混合物を 130 deg C で 38.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(500ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)、水(100ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(65ml)に溶解させた。

monohydrate (43 mg ) was mixed to toluene (15 ml ).

mixture 18.5 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (200 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ), thewater (50 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (2.25 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (200 ml ), thewater (100 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1 ), N - [ 2 - [ (4 -bromophenyl ) sulfanyl ] phenyl ] - 2 and 8 -diethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 98 ) (809 mg ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.07 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.29 (3 H, t, J=7.7Hz ), 1.80 - 2.02 (2 H, m ), 2.72 (2 H, q, J=7.5Hz ), 2.99 - 3.26(2 H, m ), 3.50 - 3.73 (2 H, m ), 4.56 (1 H, q-like ), 4.90 (1 H, d, J=6.6Hz ), 6.72 - 6.87 (4 H, m ), 7.25 - 7.40 (3 H, m ), 7.51 (1 H, dd, J=7.8, 1.4Hz ), 7.92 (1 H, s ).

## [0127]

### Working Example 99

#### (Production of compound 99 )

2 and 8 -diethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (2.50 g, 12.2mmol ), 3 -amino benzonitrile (4.32 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.23 g )was mixed to toluene (65 ml ).

mixture 38.5 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (500 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (100 ml ), thewater (100 ml ) and you washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (65 ml ).

水素化ホウ素ナトリウム(0.74g)を室温で加えた。

混合物を室温で1時間攪拌した。

アセトン(20ml)を加え、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを処理した。

酢酸エチル(600ml)を加えた後、水(200ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→3:2→1:1)で精製し、3-[*(2,8-ジエチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ*]ベンゾニトリル(化合物99)(2.28g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19(3H,t,J=7.1Hz), 1.30(3H,t,J=7.5Hz), 1.89-2.14(2H,m), 2.73(2H,q,J=7.5Hz), 3.32-3.53(2H,m), 3.62-3.82(2H,m), 3.99(1H,d,J=6.2Hz), 4.52(1H,q,J=4.9Hz), 6.82-6.88(2H,m), 6.99-7.03(1H,m), 7.26(1H,t,J=7.8Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)2228,1601,1553,1514,1431,1354cm<sup>-1</sup>.

### 【0128】

#### 実施例 100

##### (化合物 100 の製造)

3-[*(2,8-ジエチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ*]ベンゾニトリル(518mg、1.69mmol)をエタノール(25ml)に溶解させ、水(5.0ml)及び水酸化カリウム(331mg)を加えた。

混合物を90deg Cで19時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンで再結晶を行い、3-[*(2,8-ジエチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ*]ベンズアミド(化合物100)(308mg)を無色結晶として得た。

mp121-124 deg C.

元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O·0.5EtOAc として

sodium borohydride \* (0.74 g ) was added with room temperature .

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Including acetone (20 ml ), sodium borohydride \* of excess was treated.

After adding ethylacetate (600 ml ), water (200 ml X 2 ) and you washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*3:2\*1:1 ), 3 - it acquired [ (2 and 8 -diethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] benzonitrile (compound 99 ) (2.28 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub><sub></sub>> );de 1.19 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.30 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.89 - 2.14 (2 H, m ), 2.73 (2 H, q, J=7.5Hz ), 3.32 - 3.53(2 H, m ), 3.62 - 3.82 (2 H, m ), 3.99 (1 H, d, J=6.2Hz ), 4.52 (1 H, q, J=4.9Hz ), 6.82 - 6.88 (2 H, m ), 6.99 - 7.03 (1 H, m ), 7.26 (1 H, t, J=7.8Hz ), 8.01 (1 H, s ).

IR (KBr) 2228, 1601, 1553, 1514, 1431 and 1354 cm <sup>-1</sup>.

### [0128]

#### Working Example 100

##### (Production of compound 100 )

3 - Melting [ (2 and 8 -diethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] benzonitrile (518 mg , 1.69mmol ) in ethanol (25 ml ), water (5.0 ml ) and itadded potassium hydroxide (331 mg ).

mixture 19 hours was agitated with 90 deg C.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ),water (50 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:3 \*ethylacetate :ethanol =20:1\*10:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether \*\* hexane , 3 - itacquired [ (2 and 8 -diethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] benzamide (compound 100 ) (308 mg ) as colorless crystal .

mp121-124deg C.

elemental analysis values

Calcd:C,65.02;H,7.37;N,18.96.

Found:C,65.07;H,7.42;N,19.20.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19(3H,t,J=7.1Hz), 1.30(3H,t,J=7.5Hz), 1.90-2.16(2H,m), 2.74(2H,q,J=7.5Hz), 3.31-3.53(2H,m), 3.62-3.81(2H,m), 3.88(1H,d,J=6.6Hz), 4.60(1H,q,J=5.1Hz), 5.57(1H,br), 6.05(1H,br), 6.81(1H,dd,J=7.6,2.0Hz), 7.03-7.07(1H,m), 7.19-7.29(2H,m), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1661,1599,1553,1514,1429,1377,1354cm<sup>-1</sup>.

#### 【0129】

##### 実施例 101

###### (化合物 101 の製造)

2,8-ジエチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(350mg、1.71mmol)、2-[6-メチルピリジン-3-イル]オキシ]アニリン(1.02g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(96mg)をトルエン(12ml)に混合させた。

混合物を 130 deg C で 29.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(8.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(16ml)及び亜鉛(1.71g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(200ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、さらにエーテル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2,8-ジエチル-N-[2-[(6-メチル-3-ピリジニル)オキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 101)(129mg)を無色結晶として得た。

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O\*0.5EtOAc  
doing

Calcd:C, 65.02;H, 7.37;N, 18.96.

Found:C, 65.07;H, 7.42;N, 19.20.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de  
1.19 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.30 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.90 - 2.16 (2 H, m ), 2.74 (2 H, q, J=7.5Hz ), 3.31 - 3.53(2 H, m ), 3.62 - 3.81 (2 H, m ), 3.88 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.60 (1 H, q, J=5.1Hz ), 5.57 (1 H, br ), 6.05 (1 H, br ), 6.81 (1 H, dd, J=7.6, 2.0Hz ), 7.03- 7.07 (1 H, m ), 7.19 - 7.29 (2 H, m ), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr) 1661, 1599, 1553, 1514, 1429, 1377 and 1354 cm <sup>-1</sup>.

#### [0129]

##### Working Example 101

###### (Production of compound 101 )

2 and 8 -diethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (350 mg , 1.71mmol ), 2 - [ (6 -methylpyridine -3- yl ) oxy ] aniline (1.02 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (96 mg ) was mixed to toluene (12 ml ).

mixture 29.5 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (200 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ), thewater (50 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (8.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (16 ml ) and zinc (1.71 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (200 ml ), thewater (100 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate ), furthermore did recrystallization with ether -diisopropyl ether jp11 , 2 and 8 -diethyl -N- [2 - [ (6 -methyl -3- pyridinyl ) oxy ] phenyl ] -5,6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 101 ) (129 mg ) as colorless crystal .

mp100-106 deg C.

元素分析値  $C_{23}H_{27}N_5O \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd:C,70.60;H,7.01;N,17.90.

Found:C,70.40;H,6.88;N,17.72.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.13(3H,t,J=7.0Hz), 1.28(3H,t,J=7.6Hz), 1.89-2.15(2H,m), 2.52(3 H,s), 2.72(2H,q,J=7.6Hz), 3.31-3.39(2H,m), 3.6 7(2H,dq,J=2.9, 7.0Hz), 4.21(1H,d,J=6.2Hz), 4.5 6(1H,br), 6.68(1H,t,J=6.7Hz), 6.78-6.90(2H,m), 7.04-7.14(3H,m), 8.02(1H,s), 8.25(1H,d,J=2.2 Hz).

IR(KBr)1595,1553,1512,1483,1435,1422,1250,1 229cm<sup>-1</sup>.

### [0130]

#### 実施例 102

##### (化合物 102 の製造)

8-エチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6 H)-オン(530mg、2.99mmol)、2-(フェニルスルファンニル)アニリン(1.81g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(114mg)をトルエン(15ml)に混合させた。

混合物を 130 deg C で 36 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(300ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(15ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)及び亜鉛(2.99g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(200ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)で精製し、さらにエーテル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、8-エチル-N-[2-(フェニルスルファンニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 102)(134m

mp100-106deg C.

elemental analysis values

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O\*0.1 H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 70.60;H, 7.01;N, 17.90.

Found:C, 70.40;H, 6.88;N, 17.72.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.13 (3 H, t, J=7.0Hz ), 1.28 (3 H, t, J=7.6Hz ), 1.89 - 2.15 (2 H, m ), 2.52 (3 H, s ), 2.72 (2 H, q, J=7.6Hz ), 3.31- 3.39 (2 H, m ), 3.67 (2 H, dq, J=2.9, 7.0Hz ), 4.21 (1 H, d, J=6.2Hz ), 4.56 (1 H, br ), 6.68 (1 H, t, J=6.7Hz ), 6.78 - 6.90 (2 H, m ), 7.04 - 7.14 (3 H, m ), 8.02 (1 H, s ), 8.25 (1 H, d, J=2.2Hz ).

IR (KBr ) 1595, 1553, 1512, 1483, 1435, 1422, 1250 and 1229 cm <sup>-1</sup>.

### [0130]

#### Working Example 102

##### (Production of compound 102 )

8 -ethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (530 mg , 2.99mmol ), 2 - (phenyl sulfanyl ) aniline (1.81 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (114 mg ) was mixed to toluene (15 ml ).

mixture 36 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (300 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ), thewater (50 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (15 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (30 ml ) and zinc (2.99 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (200 ml ), thewater (100 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*2:1 ), furthermore did recrystallization with ether -diisopropyl ether jp11 , 8 -ethyl -N- [2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] - 5, 6, 7and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 102 ) (134 mg ) as pale

g)を淡黄色結晶として得た。

mp94-95 deg C.

元素分析値  $C_{21}H_{22}N_4S$  として

Calcd:C,69.58;H,6.12;N,15.46.

Found:C,69.51;H,6.12;N,15.46.

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09(3H,t,J=7.0Hz), 1.83-2.05(2H,m), 3.04-3.29(2H,m), 3.48-3.67(2H,m), 4.50-4.58(1H,m), 4.93(1H,d,J=7.8Hz), 6.73-6.84(2H,m), 6.99-7.04(2H,m), 7.11-7.24(3H,m), 7.36(1H,t,J=7.7Hz), 7.55(1H,dd,J=7.4,1.6Hz), 7.84(1H,s), 8.45(1H,s).

IR(KBr)1593,1549,1518,1499,1478,1451,1439,1383,1354,743cm<sup>-1</sup>.

### 【0131】

#### 実施例 103

(化合物 103)

8-エチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オノン(499mg、2.82mmol)、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.86g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(107mg)をトルエン(15ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 22 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(15ml)に溶解させた。

水素化ホウ素ナトリウム(213mg)を加えた。

混合物を室温で 30 分間攪拌した。

アセトン(2.0ml)を加え、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを処理した後、混合物を減圧下、濃縮した。

酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml×2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1→1:1→酢酸エチル)で精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-8-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 103)(9

yellow crystal .

mp94-95deg C.

elemental analysis values

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>S doing

Calcd:C, 69.58;H, 6.12;N, 15.46.

Found:C, 69.51;H, 6.12;N, 15.46.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de  
1.09 ( 3 H, t, J=7.0Hz ), 1.83 - 2.05 ( 2 H, m ), 3.04 - 3.29 ( 2 H, m ), 3.48 - 3.67 ( 2 H, m ), 4.50 - 4.58 ( 1 H, m ), 4.93 ( 1 H, d, J=7.8Hz ), 6.73 - 6.84 ( 2 H, m ), 6.99 - 7.04 ( 2 H, m ), 7.11 - 7.24 ( 3 H, m ), 7.36 ( 1 H, t, J=7.7Hz ), 7.55 ( 1 H, dd, J=7.4, 1.6Hz ), 7.84 ( 1 H, s ), 8.45 ( 1 H, s ).

IR (KBr)

159,315,491,518,149,914,781,451,143,913,831,354,743 cm <sup>-1</sup>.

### [0131]

#### Working Example 103

(compound 103 )

8 -ethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on (499 mg , 2.82mmol ), 4 - ( 4 -chlorophenoxy ) aniline (1.86 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (107 mg ) was mixed to toluene (15 ml ).

mixture 22 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (200 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ), thewater (50 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (15 ml ).

sodium borohydride \* (213 mg ) was added.

mixture 30 min was agitated with room temperature .

Including acetone (2.0 ml ), after treating sodium borohydride \* of excess , the mixture was concentrated under vacuum .

After adding ethylacetate (100 ml ), water (50 ml X 2 ) and you washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*2:1\*1:1\*ethylacetate ), N- [4 - ( 4 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 -ethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 103 ) (92 mg ) as

2mg)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21(3H,t,J=7.0Hz), 1.95-2.16(2H,m), 3.32-3.61(2H,m), 3.69(2H,d q,J=2.5,7.0Hz), 3.90(1H,t,J=3.7Hz), 4.51(1H,t,J =4.4Hz), 6.64-6.71(2H,m), 6.83-7.06(4H,m), 7. 19-7.26(2H,m), 8.11(1H,s), 8.49(1H,s).

### [0132]

#### 実施例 104

##### (化合物 104 の製造)

8-エチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6 H)-オン(303mg、1.71mmol)、2-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(1.03g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(33mg)をトルエン(10ml)に混合させた。

混合物を 120 deg C で 13 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(5.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)及び亜鉛(1.77g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 4 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(15 0ml)を加えた後、水(75ml × 2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2→1:2→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、N-(8-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-[(6-メチル-3-ピリジニル)オキシ]フェニル]アミン(化合物 104)(400mg)を淡黄色結晶として得た。

mp108-109 deg C.

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O·0.33H<sub>2</sub>O と  
して

Calcd:C,68.65;H,6.49;N,19.06.

Found:C,68.50;H,6.50;N,19.05.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15(3H,t,J=7.2Hz), 1.98-2.17(2H,m), 2.52(3H,s), 3.36-3.42(2H,

the brown color oil.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.21 ( 3 H, t, J=7.0Hz ), 1.95 - 2.16 ( 2 H, m ), 3.32 - 3.61 ( 2 H, m ), 3.69 ( 2 H, dq, J=2.5, 7.0Hz ), 3.90(1 H, t, J=3.7Hz ), 4.51 ( 1 H, t, J=4.4Hz ), 6.64 - 6.71 ( 2 H, m ), 6.83 - 7.06 ( 4 H, m ), 7.19 - 7.26 ( 2 H, m ), 8.11 ( 1 H, s ),8.49 ( 1 H, s ).

### [0132]

#### Working Example 104

##### (Production of compound 104 )

8 -ethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (303 mg , 1.71mmol ), 2 - [ (6 -methylpyridine -3- yl ) oxy ] aniline (1.03 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (33 mg ) was mixed to toluene (10 ml ).

mixture 13 hours was agitated with 120 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (40 ml ) and youwashed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (5.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ) and zinc (1.77 g ) was added.

mixture 4 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (150 ml ), thewater (75 ml X 2 ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:2\*1:2\*ethylacetate ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -hexane , N- (8 -ethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- itacquired [2 - [ (6 -methyl -3- pyridinyl ) oxy ] phenyl ] amine (compound 104 ) (400 mg ) as pale yellow crystal .

mp108-109deg C.

elemental analysis values  
C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O\*0.33H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 68.65;H, 6.49;N, 19.06.

Found:C, 68.50;H, 6.50;N, 19.05.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.15 ( 3 H, t, J=7.2Hz ), 1.98 - 2.17 ( 2 H, m ), 2.52 ( 3 H, s ),

m), 3.65(2H,q,J=7.1Hz), 4.23(1H,d,J=6.8Hz), 4.59-4.64(1H,m), 6.66-6.90(3H,m), 7.04-7.16(3H,m), 8.07(1H,s), 8.25(1H,d,J=2.6Hz), 8.47(1H,s).

IR(KBr)1597,1551,1518,1485,1443,1385,1248,1229cm<sup>-1</sup>.

### [0133]

#### 実施例 105

##### (化合物 105 の製造)

8-エチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(302mg、1.70mmol)、3-アミノ-2-メトキシジベンゾ[b,d]フラン(1.09g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 120 deg C で 12.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(8.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(16ml)及び亜鉛(1.70g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 2.5 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:2)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、8-エチル-N-(2-メトキシジベンゾ[b,d]フラン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 105)(352mg)を淡オレンジ色結晶として得た。

mp169-170 deg C.

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

Calcd:C,70.57;H,5.92;N,14.96.

Found:C,70.31;H,6.14;N,14.86.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23(3H,t,J=7.2Hz),

3.36 - 3.42 (2 H, m ), 3.65(2 H, q, J=7.1Hz ), 4.23 (1 H, d, J=6.8Hz ), 4.59 - 4.64 (1 H, m ), 6.66 - 6.90 (3 H, m ), 7.04 - 7.16 (3 H, m ), 8.07 (1 H, s ), 8.25 (1 H, d, J=2.6Hz ), 8.47 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1597, 1551, 1518, 1485, 1443, 1385, 1248 and 1229 cm <sup>-1</sup>.

### [0133]

#### Working Example 105

##### (Production of compound 105 )

8 -ethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (302 mg , 1.70mmol ), 3 -amino -2- methoxy di benzo [b, d ] furan (1.09 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (17 ml ).

mixture 12.5 hours was agitated with 120 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (8.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (16 ml ) and zinc (1.70 g ) was added.

mixture 2.5 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ), thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:2 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate , 8 -ethyl -N- (2 -methoxy di benzo [b, d ] furan -3- yl ) - 5, 6, 7and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 105 ) (352 mg ) as pale orange crystal .

mp169-170deg C.

elemental analysis values  
C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
doing

Calcd:C, 70.57;H, 5.92;N, 14.96.

Found:C, 70.31 ;H, 6.14;N, 14.86.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de

2.05-2.09(1H,m), 2.19-2.26(1H,m), 3.34-3.58(2H,m), 3.72(2H,q,J=7.1Hz), 3.95(3H,s), 4.64(2H,br), 6.91(1H,s), 7.24-7.36(3H,m), 7.45-7.51(1H,m), 7.76-7.80(1H,m), 8.15(1H,s), 8.53(1H,s).

IR(KBr)1597,1551,1516,1485,1443,1298,1165cm<sup>-1</sup>.

#### 【0134】

##### 実施例 106

###### (化合物 106 の製造)

8-エチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(299mg、1.69mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.11g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 120 deg C で 12.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(8.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(16ml)及び亜鉛(1.69g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 3 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 106)(288mg)をオレンジ色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20(3H,t,J=7.1Hz), 1.91-2.16(2H,m), 3.34-3.56(2H,m), 3.69(2H,d,q,J=2.6,7.1Hz), 3.82(1H,br), 4.51(1H,brs), 6.35-6.47(3H,m), 6.89-6.95(1H,m), 7.01-7.08(1H,m), 7.13-7.29(3H,m), 8.10(1H,s), 8.49(1H,s).

IR(KBr)1597,1549,1520,1472,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

#### 【0135】

1.23 (3 H, t, J=7.2Hz), 2.05 - 2.09 (1 H, m ), 2.19 - 2.26 (1 H, m ), 3.34 - 3.58 (2 H, m ), 3.72 (2 H, q, J=7.1Hz), 3.95 (3 H, s ), 4.64 (2 H, br ), 6.91 (1 H, s ), 7.24 - 7.36 (3 H, m ), 7.45 - 7.51 (1 H, m ), 7.76 - 7.80 (1 H, m ), 8.15 (1 H, s ), 8.53 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1597, 1551, 1516, 1485, 1443, 1298 and 1165 cm <sup>-1</sup>.

#### [0134]

##### Working Example 106

###### (Production of compound 106 )

8 -ethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (299 mg , 1.69mmol ), 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (1.11 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (17 ml ).

mixture 12.5 hours was agitated with 120 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (8.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (16 ml ) and zinc (1.69 g ) was added.

mixture 3 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ), thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:1 ), N-[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 -ethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 106 ) (288 mg ) as the orange oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.20 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.91 - 2.16 (2 H, m ), 3.34 - 3.56 (2 H, m ), 3.69 (2 H, dq, J=2.6, 7.1Hz ), 3.82(1 H, br ), 4.51 (1 H, brs ), 6.35 - 6.47 (3 H, m ), 6.89 - 6.95 (1 H, m ), 7.01 - 7.08 (1 H, m ), 7.13 -7.29 (3 H, m ), 8.10 (1 H, s ), 8.49 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1597, 1549, 1520, 1472, 1223 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

#### [0135]

## 実施例 107

## (化合物 107 の製造)

8-エチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(296mg、1.67mmol)、3-[((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(1.00g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(16mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 120 deg C で 11.5 時間攪拌した。

p-トルエンスルホン酸一水和物(16mg)を追加し、さらに 120 deg C で 5.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.67g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 3.5 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(25ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-(8-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-[(6-メチル-3-ピリジニル)オキシ]フェニル]アミン(化合物 107)(160mg)を淡黄色結晶として得た。

mp128-130 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20(3H,t,J=7.2Hz), 1.97-2.00(1H,m), 2.07-2.13(1H,m), 2.54(3H,s), 3.35-3.51(2H,m), 3.68(2H,quintet,J=6.5Hz), 3.81(1H,d,J=6.0Hz), 4.51(1H,q-like), 6.32(1H,s), 6.33(1H,d,J=6.3Hz), 6.43(1H,d,J=7.2Hz), 7.11-7.17(2H,m), 7.24-7.26(1H,m), 8.10(1H,s), 8.31(1H,d,J=3.3Hz), 8.49(1H,s).

IR(KBr)1599,1549,1520,1483,1231,1150cm<sup>-1</sup>.

【0136】

実施例 108

## Working Example 107

## (Production of compound 107)

8 -ethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (296 mg , 1.67mmol ), 3 - [ (6 -methylpyridine -3 -yl ) oxy ] aniline (1.00 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (16 mg ) was mixed to toluene (17 ml ).

mixture 11.5 hours was agitated with 120 deg C.

It added p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (16 mg ), furthermore 5.5 hours agitated with 120 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.67 g ) was added.

mixture 3.5 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ), thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (25 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1 \*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N- (8 -ethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- itacquired [3 - [ (6 -methyl -3 -pyridinyl ) oxy ] phenyl ] amine (compound 107 ) (160 mg ) as pale yellow crystal .

mp128-130deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.20 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.97 - 2.00 (1 H, m ), 2.07 - 2.13 (1 H, m ), 2.54 (3 H, s ), 3.35 -3.51 (2 H, m ), 3.68 (2 H, quintet, J=6.5Hz ), 3.81 (1 H, d, J=6.0Hz ), 4.51 (1 H, q-like ), 6.32 (1 H, s ), 6.33 (1 H, d, J=6.3Hz ), 6.43 (1 H, d, J=7.2Hz ), 7.11 -7.17 (2 H, m ), 7.24 - 7.26 (1 H, m ), 8.10 (1 H, s ), 8.31 (1 H, d, J=3.3Hz ), 8.49 (1 H, s ).

IR (KBr) 1599, 1549, 1520, 1483, 1231 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

[0136]

Working Example 108

## (化合物 108 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(504mg、3.09mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(2.04g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(29mg)をトルエン(30ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 19.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(10ml)に溶解させた。

1 標準水酸化ナトリウム水溶液(20ml)及び亜鉛(3.09g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 108)(143mg)を淡黄色結晶として得た。

mp98-106 deg C.

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O・0.25H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,64.69;H,5.29;N,15.09.

Found:C,64.41;H,5.29;N,15.00.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93-2.01(1H,m), 2.10(1H,br), 2.47(3H,s), 3.45-3.49(2H,m), 3.81(1H,d,J=6.9Hz), 4.56(1H,q-like), 5.37(1H,brs), 6.36-6.40(2H,m), 6.46(1H,d,J=6.3Hz), 6.92(1H,dd,J=8.3,1.4Hz), 7.02(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,d,J=8.1Hz), 7.17(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.13(1H,s).

IR(KBr)1609,1584,1487,1472,1433,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

【0137】

## (Production of compound 108 )

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (504 mg , 3.09mmol ), 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) aniline (2.04 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (29 mg ) was mixed to toluene (30 ml ).

mixture 19.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (10 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml ) and zinc (3.09 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (150 ml ), thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 108 ) (143 mg ) as pale yellow crystal .

mp98-106deg C.

elemental analysis values

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O\*0.25H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 64.69;H, 5.29;N, 15.09.

Found:C, 64.41;H, 5.29;N, 15.00.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.93 - 2.01 (1 H, m ), 2.10 (1 H, br ), 2.47 (3 H, s ), 3.45 - 3.49 (2 H, m ), 3.81 (1 H, d, J=6.9Hz ), 4.56 (1 H, q-like ), 5.37 (1 H, brs ), 6.36 - 6.40 (2 H, m ), 6.46 (1 H, d, J=6.3Hz ), 6.92 (1 H, dd, J=8.3, 1.4Hz ), 7.02 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, d, J=8.1Hz ), 7.17 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.13 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1609, 1584, 1487, 1472, 1433, 1223 and 1150 cm<sup>-1</sup>.

【0137】

## 実施例 109

## (化合物 109 の製造)

5-クロロ-2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン(185mg、1.03mmol)をエタノール(10ml)に溶解させ、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(453mg)及び濃塩酸(0.17ml)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

酢酸エチル(250ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 109)(179mg)を黄色結晶として得た。

母液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:メタノール=10:1→ジクロロメタン:メタノール=40:1)で精製し、同化合物(化合物 109)(138mg)を得た。

合計:317mg。

mp272-278 deg C(分解)。

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O·H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,63.08;H,4.50;N,14.71.

Found:C,62.96;H,4.09;N,14.51.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.75(3H,s), 6.84(1H,br), 7.06-7.11(2H,m), 7.15(2H,d,J=8.8Hz), 7.39-7.49(4H,m), 8.60(1H,br), 9.76(1H,br), 9.86(1H,br).

## 【0138】

## 実施例 110

## (化合物 110 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(497mg、3.05mmol)、2-(フェニルスルファンイル)アニリン(3.68g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(58mg)をトルエン(30ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 26 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)

## Working Example 109

## (Production of compound 109 )

5 -chloro -2- methyl pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine (185 mg , 1.03mmol ) in ethanol (10 ml ), 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (453 mg )and it added concentrated hydrochloric acid (0.17 ml ).

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

After adding ethylacetate (250 ml ), saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (30 ml ), water (30 ml ) and youwashed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , it washed crystal which wasprecipitated with ethylacetate , N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 109 ) (179 mg ) as yellow crystal .

mother liquor was concentrated under vacuum , residue was refined with[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate :methanol =10:1\*dichloromethane :methanol =40:1 ), same compound (compound 109 ) (138 mg ) was acquired.

total :317mg .

mp272-278deg C (Disassembly).

## elemental analysis values

C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O\*H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 63.08;H, 4.50;N, 14.71.

Found:C, 62.96;H, 4.09;N, 14.51.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> );de 2.75 (3 H, s ), 6.84 (1 H, br ), 7.06 - 7.11 (2 H, m ), 7.15 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.39 - 7.49 (4 H, m ), 8.60 (1 H, br ), 9.76 (1 H, br ), 9.86 (1 H, br ).

## 【0138】

## Working Example 110

## (Production of compound 110 )

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on (497 mg , 3.05mmol ), 2 - (phenyl sulfanyl ) aniline (3.68 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (58 mg ) was mixed to toluene (30 ml ).

mixture 26 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ),

I)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(10ml)に溶解させた。

1 標定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)及び亜鉛(3.05g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、2-メチル-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 110)(132mg)を無色結晶として得た。

mp174-176 deg C.

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S・1.25H<sub>2</sub>O と  
して

Calcd:C,64.75;H,6.11;N,15.10.

Found:C,64.78;H,6.12;N,15.02.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.86-1.98(2H,m), 2.44(3H,s), 3.12-3.17(1H,m), 3.26(1H,br), 4.61(1H,q-like), 4.97(1H,d,J=7.6Hz), 5.26(1H,brs), 6.72-6.85(2H,m), 7.02(2H,dd,J=6.5,1.9Hz), 7.10-7.23(3H,m), 7.35(1H,t,J=7.8Hz), 7.54(1H,dd,J=7.7,1.5Hz), 7.91(1H,s).

IR(KBr)1591,1572,1497,1478,1439,1316,741cm<sup>-1</sup>.

### 【0139】

#### 実施例 111

##### (化合物 111 の製造)

8-(2-メキシエチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オノン(1.20g、5.42mmol)、2-(フェニルスルファニル)アニリン(5.46g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.20g)をトルエン(50ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 38.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、

the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (10 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml ) and zinc (3.05 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (150 ml ), the water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukoromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1 \*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate , 2 -methyl -N- [2 -(phenyl sulfanyl ) phenyl ] - 5, 6, 7and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 110 ) (132 mg ) as colorless crystal .

mp174-176deg C.

elemental analysis values  
C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S\*1.25H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 64.75;H, 6.11;N, 15.10.

Found:C, 64.78;H, 6.12;N, 15.02.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;δ 1.86 - 1.98 (2 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 3.12 - 3.17 (1 H, m ), 3.26 (1 H, br ), 4.61 (1 H, q-like ), 4.97 (1 H, d, J=7.6Hz ), 5.26 (1 H, brs ), 6.72 - 6.85 (2 H, m ), 7.02 (2 H, dd, J=6.5, 1.9Hz ), 7.10 - 7.23 (3 H, m ), 7.35 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.54 (1 H, dd, J=7.7, 1.5Hz ), 7.91 (1 H, s ).

IR (KBr) 159,115,721,497,147,814,391,316,741 cm<sup>-1</sup>.

### [0139]

#### Working Example 111

##### (Production of compound 111 )

8 - (2 -methoxyethyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (1.20 g , 5.42mmol ), 2 -(phenyl sulfanyl ) aniline (5.46 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.20 g ) was mixed to toluene (50 ml ).

mixture 38.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture ,

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)及び飽和食塩水(25ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(15ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)及び亜鉛(5.42g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(250ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1:酢酸エチル)で精製し、8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-N-[2-(フェニルスルファンイル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 111)(1.33g)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85-1.93(2H,m), 2.44(3H,s), 3.14-3.38(2H,m), 3.32(3H,s), 3.49-3.61(2H,m), 3.65-3.85(2H,m), 4.56(1H,q-like), 4.96(1H,d,J=7.4Hz), 6.75(1H,td,J=7.6,1.3Hz), 6.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.98-7.03(2H,m), 7.10-7.23(3H,m), 7.30(1H,td,J=8.2,1.2Hz), 7.53(1H,dd,J=7.6,1.4Hz), 7.84(1H,s).

IR(KBr)1591,1555,1499,1478,1439,1422,1358,1316,1117,743cm<sup>-1</sup>.

#### 【0140】

##### 実施例 112

###### (化合物 112 の製造)

8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(327mg、1.48mmol)、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(0.97g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(28mg)をトルエン(15ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 14 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶

saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml ) and you washed with saturated saline (25 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (15 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (30 ml ) and zinc (5.42 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (250 ml ), the water (100 ml ) and it was washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*ethylacetate ), 8 - (2 -methoxyethyl ) - 2 -methyl -N- [2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 111 ) (1.33 g ) as brown color oyl .

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub><sub>>3</sub> );de 1.85 - 1.93 (2 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 3.14 - 3.38 (2 H, m ), 3.32 (3 H, s ), 3.49 - 3.61 (2 H, m ), 3.65 - 3.85 (2 H, m ), 4.56 (1 H, q-like ), 4.96 (1 H, d, J=7.4Hz ), 6.75 (1 H, td, J=7.6, 1.3Hz ), 6.82 (1 H, d, J=8.4Hz ), 6.98 - 7.03 (2 H, m ), 7.10 - 7.23 (3 H, m ), 7.30 (1 H, td, J=8.2, 1.2Hz ), 7.53 (1 H, dd, J=7.6, 1.4Hz ), 7.84 (1 H, s ).

IR (KBr )

159,115,551,499,147,814,391,422,135,813,161,117,743 cm <sup>-1</sup>.

#### [0140]

##### Working Example 112

###### (Production of compound 112 )

8 - (2 -methoxyethyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (327 mg , 1.48mmol ), 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (0.97 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (28 mg ) was mixed to toluene (15 ml ).

mixture 14 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in

解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.48g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 4.5 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→酢酸エチル)で精製し、さらにエーテル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンで再結晶を行い、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 112)(262mg)を無色結晶として得た。

mp98-99 deg C.

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>

CIN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>・0.75H<sub>2</sub>O と  
して

elemental analysis values

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>\*0.75H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,63.01;H,6.09;N,12.78.

Found:C,63.13;H,5.81;N,12.74.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.13(2H,m), 2.47(3H,s), 3.37(3H,s), 3.43-3.65(5H,m), 3.81-3.87(2H,m), 4.49(1H,q-like), 6.66(2H,d,J=8.8Hz), 6.84-6.93(4H,m), 7.21-7.25(2H,m), 8.05(1H,s).

IR(KBr)1597,1557,1508,1485,1429,1235cm<sup>-1</sup>.

#### 【0141】

#### 実施例 113

##### (化合物 113 の製造)

8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(336mg、1.52mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.00g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(29mg)をトルエン(15ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 13.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)及び飽和食塩水(25ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶

the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.48 g ) was added.

mixture 4.5 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (150 ml ), thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*ethylacetate ), furthermore did recrystallization with ether -diisopropyl ether \*\* hexane , N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ]- 8 - (2 -methoxyethyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 112 ) (262 mg ) as colorless crystal .

mp98-99deg C.

Calcd:C, 63.01;H, 6.09;N, 12.78.

Found:C, 63.13;H, 5.81;N, 12.74.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.94 - 2.13 (2 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.37 (3 H, s ), 3.43 - 3.65 (5 H, m ), 3.81 - 3.87 (2 H, m ), 4.49 (1 H, q-like ), 6.66 (2 H, d, J=8.8Hz ), 6.84 - 6.93 (4 H, m ), 7.21 - 7.25 (2 H, m ), 8.05 (1 H, s ).

IR (KBr) 1597, 1557, 1508, 1485, 1429 and 1235 cm<sup>-1</sup>.

#### [0141]

#### Working Example 113

##### (Production of compound 113 )

8 - (2 -methoxyethyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (336 mg , 1.52mmol ), 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (1.00 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (29 mg ) was mixed to toluene (15 ml ).

mixture 13.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml ) and youwashed with saturated saline (25 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in

解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.52g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 5 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 113)(413mg)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91-2.12(2H,m), 2.46(3H,s), 3.36(3H,s), 3.42-3.64(4H,m), 3.80-3.90(3H,m), 4.50(1H,q-like), 6.35-6.47(3H,m), 6.91(1H,dd,J=7.0,1.0Hz), 7.00-7.28(4H,m), 8.04(1H,s).

IR(KBr)1595,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

#### 【0142】

##### 実施例 114

###### (化合物 114 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(326mg, 1.84mmol)、2-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(1.11g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(35mg)をトルエン(18ml)に混合させた。

混合物を 120 deg C で 15 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(7.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(14ml)及び亜鉛(1.84g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6.5 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.52 g ) was added.

mixture 5 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (150 ml ), thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*ethylacetate ), N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - ( 2 -methoxyethyl ) - 2 - methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 113 ) (413 mg ) as yellow oyl .

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub><sub>3</sub>);de 1.91 - 2.12 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.36 (3 H, s ), 3.42 - 3.64 (4 H, m ), 3.80 -3.90 (3 H, m ), 4.50 (1 H, q-like ), 6.35 - 6.47 (3 H, m ), 6.91 (1 H, dd, J=7.0, 1.0Hz ), 7.00 - 7.28 (4 H, m ), 8.04 (1 H, s ).

IR (KBr) 1595, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1223 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

#### [0142]

##### Working Example 114

###### (Production of compound 114 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (326 mg , 1.84mmol ), 2 - [ (6 -methylpyridine -3 -yl ) oxy ] aniline (1.11 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (35 mg ) was mixed to toluene (18 ml ).

mixture 15 hours was agitated with 120 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (7.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (14 ml ) and zinc (1.84 g ) was added.

mixture 6.5 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ), thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=15:1)で精製し、2,8-ジメチル-N-[2-[(6-メチル-3-ピリジニル)オキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 114)(482mg)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.16(2H,m), 2.47(3H,s), 2.52(3H,s), 3.15(3H,s), 3.28-3.47(2H,m), 4.21(1H,d,J=6.6Hz), 4.57(1H,q-like), 6.68(1H,td,J=7.5,1.4Hz), 6.80(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.87(1H,d,J=8.0Hz), 7.04-7.15(3H,m), 7.99(1H,s), 8.25(1H,d,J=1.8Hz).

IR(KBr)1597,1559,1514,1485,1441,1421,1406,1325,1250,1229,739cm<sup>-1</sup>.

#### 【0143】

#### 実施例 115

##### (化合物 115 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(312mg、1.76mmol)、3-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(1.06g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(33mg)をトルエン(18ml)に混合させた。

混合物を 120 deg C で 15 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)、水(25ml)及び飽和食塩水(25ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(7.0ml)に溶解させた。

1 標準水酸化ナトリウム水溶液(14ml)及び亜鉛(1.76g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=15:1)で精製し、さらにエーテル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2,8-ジメチル-N-[3-[(6-メチル-3-

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=1:1\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol=15:1), 2 and 8-dimethyl-N-[2-[(6-methyl-3-pyridinyl)oxy]phenyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d]pyrimidine-5-amine (compound 114) (482 mg) as yellow oil.

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.16 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.52 (3 H, s), 3.15 (3 H, s), 3.28-3.47 (2 H, m), 4.21 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.57 (1 H, q-like), 6.68 (1 H, td, J=7.5, 1.4Hz), 6.80 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 6.87 (1 H, d, J=8.0Hz), 7.04-7.15 (3 H, m), 7.99 (1 H, s), 8.25 (1 H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr) 1,597,155,915,141,485,144,114,211,406,132,512,501,229,739 cm<sup>-1</sup>.

#### [0143]

#### Working Example 115

##### (Production of compound 115)

2 and 8-dimethyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3-d]pyrimidine-5 (6 H)-on (312 mg, 1.76mmol), 3-[(6-methylpyridine-3-yl)oxy]aniline (1.06 g) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (33 mg) was mixed to toluene (18 ml).

mixture 15 hours was agitated with 120 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml), the water (25 ml) and you washed with saturated saline (25 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent was removed under vacuum, residue was melted in the THF (7.0 ml).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (14 ml) and zinc (1.76 g) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite, after adding ethylacetate (100 ml), the water (50 ml) and it washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=1:1\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol=15:1), furthermore did recrystallization with ether-diisopropyl ether jp11, 2 and 8-dimethyl-N-[3-[(6-methyl-3-pyridinyl)oxy]phenyl]

ピリジニル)オキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ  
ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 115)(367  
mg)を淡黄色結晶として得た。

mp113-115 deg C.

元素分析値  $C_{21}H_{23}N_5O \cdot 0.33H_2O$  と  
して

Calcd:C,68.65;H,6.49;N,19.06.

Found:C,68.61;H,6.29;N,19.04.

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.87-2.15(2H,m),  
2.49(3H,s), 2.54(3H,s), 3.17(3H,s), 3.26-3.53(2  
H,m), 3.80(1H,d,J=6.6Hz), 4.50(1H,q,J=5.3Hz),  
6.30-6.34(2H,m), 6.41(1H,dd,J=9.2,1.6Hz), 7.1  
2(1H,d,J=8.4Hz), 7.14(1H,t,J=8.3Hz), 7.25(1H,  
dd,J=8.3,2.7Hz), 8.00(1H,s), 8.31(1H,d,J=3.0H  
z).

IR(KBr)1601,1559,1520,1483,1439,1424,1406,1  
231,1150cm<sup>-1</sup>.

#### [0144]

#### 実施例 116

##### (化合物 116 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-  
5(6H)-オン(312mg、1.76mmol)、4-[(6-メチルピリ  
ジン-3-イル)オキシ]アニリン(1.06g)及びp-トルエ  
ンスルホン酸一水和物(33mg)をトルエン(18ml)  
に混合させた。

混合物を 130 deg C で 12 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、  
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20m  
l)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶  
解させた。

1 標準水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛  
(1.76g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(15  
0ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30  
ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→

- 5,6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ]  
pyrimidine -5-amine (compound 115 ) (367 mg ) as pale  
yellow crystal .

mp113-115deg C.

elemental analysis values  
 $C_{21}H_{23}N_5O \cdot 0.33H_2O$   
doing

Calcd:C, 68.65;H, 6.49;N, 19.06.

Found:C, 68.61;H, 6.29;N, 19.04.

$^1H$ -nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de  
1.87 - 2.15 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 2.54 (3 H, s ), 3.17 (3 H,  
s ), 3.26 - 3.53 (2 H, m ), 3.80 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.50 (1 H, q,  
J=5.3Hz ), 6.30 - 6.34 (2 H, m ), 6.41 (1 H, dd, J=9.2, 1.6Hz ),  
7.12 (1 H, d, J=8.4Hz ), 7.14 (1 H, t, J=8.3Hz ), 7.25 (1 H, dd,  
J=8.3, 2.7Hz ), 8.00 (1 H, s ), 8.31 (1 H, d, J=3.0Hz ).

IR (KBr) 1601, 1559, 1520, 1483, 1439, 1424, 1406, 1231  
and 1150 cm <sup>-1</sup>.

#### [0144]

#### Working Example 116

##### (Production of compound 116 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ]  
pyrimidine -5 (6 H ) -on (312 mg , 1.76mmol ), 4 - [ (6  
-methylpyridine -3 -yl ) oxy ] aniline (1.06 g ) and the  
p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (33 mg ) was mixed  
to toluene (18 ml ).

mixture 12 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture ,  
saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ),  
thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20  
ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in  
the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production  
liquid (12 ml ) and zinc (1.76 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding  
ethylacetate (150 ml ), thewater (50 ml ) and it washed with  
saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with  
[shirikagerukaranikuromatogurafii ](hexane :ethylacetate

酢酸エチル-酢酸エチル:エタノール=15:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2,8-ジメチル-N-[4-[(6-メチル-3-ピリジニル)オキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 116)(367mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O・0.2H<sub>2</sub>O とし  
て

Calcd:C,69.09;H,6.46;N,19.18.

Found:C,68.99;H,6.57;N,19.30.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97-2.16(2H,m), 2.50(3H,s), 2.52(3H,s), 3.19(3H,s), 3.29-3.56(2 H,m), 3.64(1H,br), 4.49(1H,br), 6.66(2H,d,J=8.8Hz), 6.91(2H,d,J=9.2Hz), 7.06(1H,d,J=8.0Hz), 7.14(1H,dd,J=8.3,2.7Hz), 8.03(1H,s), 8.25(1H, d,J=2.2Hz).

IR(KBr)1597,1559,1507,1483,1424,1406,1231,1202cm<sup>-1</sup>.

#### [0145]

#### 実施例 117

##### (化合物 117 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(318mg、1.79mmol)、4-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]アニリン(902mg)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(34mg)をトルエン(18ml)に混合させた。

混合物を 130 deg C で 14.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.79g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(120ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→

=1:1\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =15:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -disopropyl ether jp11 , 2 and 8 -dimethyl -N- [ 4 - [ (6 -methyl -3- pyridinyl ) oxy ] phenyl ] - 5,6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 116 ) (367 mg ) as amorphous .

elemental analysis values

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O・0.2H<sub>2</sub>O

doing

Calcd:C, 69.09;H, 6.46;N, 19.18.

Found:C, 68.99;H, 6.57;N, 19.30.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.97 - 2.16 (2 H, m ), 2.50 (3 H, s ), 2.52 (3 H, s ), 3.19 (3 H, s ), 3.29 - 3.56(2 H, m ), 3.64 (1 H, br ), 4.49 (1 H, br ), 6.66 (2 H, d, J=8.8Hz ), 6.91 (2 H, d, J=9.2Hz ), 7.06 (1 H, d, J=8.0Hz ), 7.14 (1 H, dd, J=8.3, 2.7Hz ), 8.03 (1 H, s ), 8.25 (1 H, d, J=2.2Hz ).

IR (KBr ) 1597, 1559, 1507, 1483, 1424, 1406, 1231 and 1202 cm <sup>-1</sup>.

#### [0145]

#### Working Example 117

##### (Production of compound 117 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (318 mg , 1.79mmol ), 4 - [ 4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenoxy ] aniline (902 mg ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (34 mg ) was mixed to toluene (18 ml ).

mixture 14.5 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (150 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.79 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (120 ml ), thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate

1:2—酢酸エチル及び塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、N-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 117)(436mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>  
O・0.25EtOAc・0.75H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,67.02;H,6.19;N,18.76.

Found:C,67.18;H,6.31;N,18.91.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.15(2H,m), 2.49(3H,s), 3.18(3H,s), 3.29-3.57(2H,m), 3.78(1H,d,J=6.4Hz), 4.52(1H,q-like), 6.70(2H,d,J=9.2Hz), 6.92-7.06(4H,m), 7.20(2H,d,J=6.2Hz), 7.25-7.33(2H,m), 7.76(1H,s), 8.03(1H,s).

IR(KBr)1597,1557,1505,1406,1235,735cm<sup>-1</sup>.

#### 【0146】

##### 実施例 118

###### (化合物 118 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(314mg、1.77mmol)、3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]アニリン(1.11g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(34mg)をトルエン(23ml)に混合させた。

混合物を 130 deg C で 15 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.77g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 5.75 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(120ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、さらに

=1:1\*1:2\*ethylacetate and basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ), N- [4 - [4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenoxy ] phenyl ] -2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 117 ) (436 mg ) as amorphous .

elemental analysis values  
C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O\*0.25EtOAc\*0.75H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 67.02;H, 6.19;N, 18.76.

Found:C, 67.18;H, 6.31 ;N, 18.91.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.94 - 2.15 (2 H, m), 2.49 (3 H, s ), 3.18 (3 H, s ), 3.29 - 3.57 (2 H, m ), 3.78(1 H, d, J=6.4Hz ), 4.52 (1 H, q-like ), 6.70 (2 H, d, J=9.2Hz ), 6.92 - 7.06 (4 H, m ), 7.20 (2 H, d, J=6.2Hz ), 7.25 - 7.33 (2 H, m ), 7.76(1 H, s ), 8.03 (1 H, s ).

IR (KBr) 15,971,557,150,514,061,235,735 cm <sup>-1</sup>.

#### [0146]

##### Working Example 118

###### (Production of compound 118 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (314 mg , 1.77mmol ), 3 - [4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenoxy ] aniline (1.11 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (34 mg ) was mixed to toluene (23 ml ).

mixture 15 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (150 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.77 g ) was added.

mixture 5.75 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (120 ml ), thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ), furthermore did recrystallization with

酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 118)(374mg)を無色結晶として得た。

mp217-221 deg C.

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O・0.33H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,68.89;H,5.94;N,20.08.

Found:C,68.77;H,5.61;N,19.80.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91-2.16(2H,m), 2.49(3H,s), 3.17(3H,s), 3.28-3.54(2H,m), 3.81(1H,d,J=6.2Hz), 4.50(1H,q-like), 6.36-6.47(3H,m), 7.10-7.23(5H,m), 7.30-7.36(2H,m), 7.80(1H,s), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1601,1559,1514,1489,1227cm<sup>-1</sup>.

#### 【0147】

##### 実施例 119

###### (化合物 119 の製造)

8-(2-フリルメチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(297mg、1.22mmol)、2-(フェニルスルファンイル)アニリン(1.47g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(23mg)をトルエン(15ml)に混合させた。

混合物を 130 deg C で 13.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(5.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)及び亜鉛(1.22g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 9 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で

ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N- [3 - [4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenoxy ] phenyl ] - 2 and 8-dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 118 ) (374 mg ) as colorless crystal .

mp217-221deg C.

elemental analysis values

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O\*0.33H<sub>2</sub>O<br/>doing

Calcd:C, 68.89;H, 5.94;N, 20.08.

Found:C, 68.77;H, 5.61;N, 19.80.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.91 - 2.16 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.17 (3 H, s ), 3.28 - 3.54 (2 H, m ), 3.81(1 H, d, J=6.2Hz ), 4.50 (1 H, q-like ), 6.36 - 6.47 (3 H, m ), 7.10 - 7.23 (5 H, m ), 7.30 - 7.36 (2 H, m ), 7.80 (1 H, s ), 8.01 (1 H, s ).

IR (KBr) 1601, 1559, 1514, 1489 and 1227 cm<sup>-1</sup>.

#### [0147]

##### Working Example 119

###### (Production of compound 119 )

8 - (2 - furil methyl ) - 2 - methyl - 7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (297 mg , 1.22mmol ), 2 - (phenyl sulfanyl ) aniline (1.47 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (23 mg ) was mixed to toluene (15 ml ).

mixture 13.5 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (5.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ) and zinc (1.22 g ) was added.

mixture 9 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ), thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate

精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、8-(2-フリルメチル)-2-メチル-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物119)(292mg)を無色結晶として得た。

mp108-109 deg C.

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS として

Calcd:C,70.07;H,5.64;N,13.07.

Found:C,69.85;H,5.47;N,13.11.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.86-1.92(2H,m), 2.45(3H,s), 3.06-3.32(2H,m), 4.56(1H,br), 4.64(1H,d,J=15.8Hz), 4.92(1H,d,J=15.4Hz), 4.93(1H,br), 6.18(1H,d,J=3.2Hz), 6.30(1H,t,J=2.4Hz), 6.71-6.82(2H,m), 6.97-7.02(2H,m), 7.09-7.21(3H,m), 7.29-7.37(2H,m), 7.52(1H,dd,J=7.7,1.5Hz), 7.86(1H,s).

IR(KBr)1590,1553,1501,1439,1424,743cm<sup>-1</sup>.

#### 【0148】

#### 実施例 120

##### (化合物 120 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(302mg, 1.70mmol)、2-(ジベンゾ[b, d]フラン-2-イルオキシ)アニリン(1.41g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(18ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 14.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.70g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラム

=3:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 8 -(2 -furi methyl ) -2 -methyl -N-[2 -(phenyl sulfanyl ) phenyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 119 ) (292 mg ) as colorless crystal .

mp108-109deg C.

elemental analysis values

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS doing

Calcd:C, 70.07;H, 5.64;N, 13.07.

Found:C, 69.85;H, 5.47;N, 13.11.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.86 - 1.92 (2 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.06 - 3.32 (2 H, m ), 4.56 (1 H, br ), 4.64(1 H, d, J=15.8Hz ), 4.92 (1 H, d, J=15.4Hz ), 4.93 (1 H, br ), 6.18 (1 H, d, J=3.2Hz ), 6.30 (1 H, t, J=2.4Hz ), 6.71 - 6.82 (2 H, m ), 6.97 - 7.02(2 H, m ), 7.09 - 7.21 (3 H, m ), 7.29 - 7.37 (2 H, m ), 7.52 (1 H, dd, J=7.7, 1.5Hz ), 7.86 (1 H, s ).

IR (KBr) 15,901,553,150,114,391,424,743 cm <sup>-1</sup>.

#### [0148]

#### Working Example 120

##### (Production of compound 120 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (302 mg , 1.70mmol ), 2 - (di benzo [b, d] furan -2- yloxy ) aniline (1.41 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (18 ml ).

mixture 14.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.70 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (150 ml ), thewater (75 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with

クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1→1:2)で精製し、さらにエーテルで再結晶を行い、N-[2-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルオキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物120)(370mg)を無色結晶として得た。

mp164-166 deg C.

元素分析値  $C_{27}H_{24}N_4O_2$  として

Calcd:C,74.29;H,5.54;N,12.84.

Found:C,73.90;H,5.52;N,12.53.

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.19(2H,m), 2.45(3H,s), 3.11(3H,s), 3.28-3.53(2H,m), 4.38 (1H,d,J=7.8Hz), 4.60(1H,br), 6.69(1H,td,J=7.7, 1.4Hz), 6.82(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.90(1H,d,J= 6.8Hz), 7.03-7.13(2H,m), 7.32(1H,td,J=7.6,1.4Hz), 7.43-7.58(4H,m), 7.86(1H,d,J=8.0Hz), 8.04 (1H,s).

IR(KBr)1595,1559,1510,1474,1443,1186,1159,737cm<sup>-1</sup>.

#### [0149]

##### 実施例 121

###### (化合物 121 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(302mg、1.70mmol)、2-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルオキシ)アニリン(1.41g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 16.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.70g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 4 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

[shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*2:1\*1:2 ), furthermore did recrystallization with ether , N- [ 2 - ( di benzo [b, d ] furan -2- yloxy ) phenyl ] - 2 and 8-dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 120 ) (370 mg ) as colorless crystal .

mp164-166deg C.

###### elemental analysis values

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> doing

Calcd:C, 74.29;H, 5.54;N, 12.84.

Found:C, 73.90;H, 5.52;N, 12.53.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.94 - 2.19 ( 2 H, m ), 2.45 ( 3 H, s ), 3.11 ( 3 H, s ), 3.28 - 3.53 ( 2 H, m ), 4.38(1 H, d, J=7.8Hz ), 4.60 ( 1 H, br ), 6.69 ( 1 H, td, J=7.7, 1.4Hz ), 6.82 ( 1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz ), 6.90 ( 1 H, d, J=6.8Hz ), 7.03 - 7.13 ( 2 H, m ), 7.32 ( 1 H, td, J=7.6, 1.4Hz ), 7.43- 7.58 ( 4 H, m ), 7.86 ( 1 H, d, J=8.0Hz ), 8.04 ( 1 H, s ).

IR (KBr) 1,595,155,915,101,474,144,311,861,159,737 cm <sup>-1</sup>.

#### [0149]

##### Working Example 121

###### (Production of compound 121 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (302 mg , 1.70mmol ), 2 - ( di benzo [b, d ] furan -2- yloxy ) aniline (1.41 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (17 ml ).

mixture 16.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.70 g ) was added.

mixture 4 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ), thewater (100 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:2)で精製し、N-[3-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルオキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 121)(249mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>・0.4EtOAc として

Calcd:C,72.82;H,5.81;N,11.88.

Found:C,73.03;H,5.79;N,11.62.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93-2.15(2H,m), 2.48(3H,s), 3.16(3H,s), 3.25-3.51(2H,m), 3.73(1H,br), 4.50(1H,br), 6.34-6.41(3H,m), 7.14(1H,t,J=8.0Hz), 7.19(1H,dd,J=8.7,2.5Hz), 7.33(1H,td,J=7.5,1.1Hz), 7.43-7.62(4H,m), 7.88(1H,d,J=7.8Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1597,1559,1474,1447,1179,1165cm<sup>-1</sup>.

## 【0150】

### 実施例 122

#### (化合物 122 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(288mg, 1.63mmol)、2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)アニリン(1.15g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(31mg)をトルエン(32ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 12.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.63g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 21 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(25ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*1:2 ), N- [3 - (di benzo [b, d ] furan -2- yloxy ) phenyl ] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 121 ) (249 mg ) as amorphous .

elemental analysis values

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>\*0.4EtOAc  
doing

Calcd:C, 72.82;H, 5.81;N, 11.88.

Found:C, 73.03;H, 5.79;N, 11.62.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.93 - 2.15 (2 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 3.16 (3 H, s ), 3.25 - 3.51 (2 H, m ), 3.73(1 H, br ), 4.50 (1 H, br ), 6.34 - 6.41 (3 H, m ), 7.14 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.19 (1 H, dd, J=8.7, 2.5Hz ), 7.33 (1 H, td, J=7.5, 1.1Hz ), 7.43 - 7.62(4 H, m ), 7.88 (1 H, d, J=7.8Hz ), 8.01 (1 H, s ).

IR (KBr) 1597, 1559, 1474, 1447, 1179 and 1165 cm <sup>-1</sup>.

## [0150]

### Working Example 122

#### (Production of compound 122 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (288 mg , 1.63mmol ), 2 - (4 -phenyl -1H-imidazole -1- yl ) aniline (1.15 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (31 mg ) was mixed to toluene (32 ml ).

mixture 12.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.63 g ) was added.

mixture 21 hour was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ), thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (25 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、2,8-ジメチル-N-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン及びN-(2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)-2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)アニリン(391mg)の混合物を淡黄色固体として得た。

得られた混合物をメタノール(10ml)に溶解させ、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(125mg)及び酢酸(0.5ml)を0 deg Cで加えた。

混合物を室温で18時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル:エタノール=10:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2,8-ジメチル-N-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物122)(106mg)を無色結晶として得た。

mp249-252 deg C(分解)。

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>として

Calcd:C,72.70;H,6.10;N,21.20.

Found:C,72.45;H,6.12;N,21.18.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91-2.10(2H,m), 2.45(3H,s), 3.12(3H,s), 3.30-3.34(2H,m), 3.73(1H,d,J=7.2Hz), 4.56(1H,q,J=5.4Hz), 6.84(1H,t d,J=7.1,2.4Hz), 6.95(1H,d,J=7.5Hz), 7.18(1H,d d,J=7.8,1.8Hz), 7.22-7.29(2H,m), 7.34-7.43(3H, m), 7.61(1H,d,J=1.5Hz), 7.75-7.79(2H,m), 7.92(1H,s).

### 【0151】

#### 実施例 123

##### (化合物123の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オノン(286mg, 1.61mmol)、N-(3-アミノプロピル)-N-メチルアニリン(0.29g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(31mg)をトルエン(31ml)に混

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1), 2 and 8 -dimethyl -N- [2 - (4 -phenyl -1H-imidazole -1- yl ) phenyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine and the N- (2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -yldene ) - 2 - it acquired mixture of (4 -phenyl -1H-imidazole -1- yl ) aniline (391 mg ) as pale yellow solid .

Melting mixture which it acquires in methanol (10 ml ), cyano tri hydro sodium borate (125 mg ) and it added acetic acid (0.5 ml ) with 0 deg C.

mixture 18 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (150 ml ), saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (30 ml ), water (30 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate :ethanol =10:1), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 2 and 8 -dimethyl -N- [2 - (4 -phenyl -1H-imidazole -1- yl ) phenyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 122) (106 mg ) as colorless crystal .

mp249-252deg C (Disassembly).

elemental analysis values

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub> doing

Calcd:C, 72.70;H, 6.10;N, 21.20.

Found:C, 72.45;H, 6.12;N, 21.18.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 1.91 - 2.10 (2 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.12 (3 H, s), 3.30 - 3.34 (2 H, m), 3.73 (1 H, d, J=7.2Hz), 4.56 (1 H, q, J=5.4Hz), 6.84 (1 H, t d, J=7.1, 2.4Hz), 6.95 (1 H, d, J=7.5Hz), 7.18 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 7.22 - 7.29 (2 H, m), 7.34 - 7.43 (3 H, m), 7.61 (1 H, d, J=1.5Hz), 7.75 - 7.79 (2 H, m), 7.92 (1 H, s).

### [0151]

#### Working Example 123

##### (Production of compound 123)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (286 mg , 1.61mmol), N- (3 -aminopropyl ) -N- methylaniline (0.29 g ) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (31 mg ) was mixed

合させた。

混合物を 125 deg C で 23 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(10ml)に溶解させた。

水素化ホウ素ナトリウム(98mg)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

アセトン(2.0ml)を加え、室温で 5 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、N<sup>1</sup>-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N<sup>3</sup>-メチル-N<sup>3</sup>-フェニル-1,3-プロパンジアミン(化合物 123)(405mg)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76(2H, quintet, J=7.1Hz), 1.82-1.93(2H,m), 2.48(3H,s), 2.70(2H, t,J=6.8Hz), 2.90(3H,s), 3.15(3H,s), 3.23(1H,tt,J=12.6,4.1Hz), 3.39(2H,t,J=6.9Hz), 3.56(1H,td,J=11.6,4.5Hz), 3.64(1H,t,J=3.6Hz), 6.66-6.72(3H,m), 7.19-7.26(2H,m), 7.85(1H,s), NH は同定していない。

IR(KBr)1599,1557,1508,1420,1406,1366,1339,748cm<sup>-1</sup>.

### 【0152】

#### 実施例 124

##### (化合物 124 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(914mg、5.16mmol)、3-ニトロアニリン(2.14g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(98mg)をトルエン(50ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 23.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(250ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

to toluene (31 ml ).

mixture 23 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (10 ml ).

sodium borohydride \* (98 mg ) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Including acetone (2.0 ml ), 5 min it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ),water (75 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =3:1 ), N<sup>1</sup>>1</sup>- (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl )-N<sup>3</sup>>3</sup>-methyl -N<sup>3</sup>>3</sup>-phenyl -1, 3-propanediamine it acquired (compound 123 ) (405 mg ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub><sub></sub>>3</sub>>);de 1.76 (2 H, quintet, J=7.1Hz ), 1.82 - 1.93 (2 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 2.70 (2 H, t, J=6.8Hz ), 2.90 (3 H, s ), 3.15(3 H, s ), 3.23 (1 H, tt, J=12.6, 4.1Hz ), 3.39 (2 H, t, J=6.9Hz ), 3.56 (1 H, td, J=11.6, 4.5Hz ), 3.64 (1 H, t, J=3.6Hz ), 6.66 - 6.72 (3 H, m ), 7.19 - 7.26(2 H, m ), 7.85 (1 H, s ), NH has not done identification .

IR (KBr) 1,599,155,715,081,420,140,613,661,339,748 cm <sup>-1</sup>.

### [0152]

#### Working Example 124

##### (Production of compound 124 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on (914 mg , 5.16mmol ), 3 -nitroaniline (2.14 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (98 mg )was mixed to toluene (50 ml ).

mixture 23.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (250 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (30 ml ), thewater (30 ml ) and you washed with saturated saline (30

I)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(17ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(34ml)及び亜鉛(5.16g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライドで濾過し、酢酸エチル(200ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1→1:2)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-1,3-ベンゼンジアミン(化合物 124)(143mg)をオレンジ色結晶として得た。

mp170-171 deg C.

元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>·0.1H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,66.44;H,7.14;N,25.83.

Found:C,66.34;H,7.14;N,25.59.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-2.16(2H,m), 2.49(3H,s), 3.17(3H,s), 3.25-3.51(2H,m), 3.60(3H,br), 4.50(1H,br), 6.02(1H,t,J=2.2Hz), 6.12(2H,dt,J=7.8,1.2Hz), 6.99(1H,t,J=8.0Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1601,1559,1518,1497,1424,1403,1341,1209cm<sup>-1</sup>.

### 【0153】

#### 実施例 125

##### (化合物 125 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(288mg、1.63mmol)、2-[(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)オキシ]アニリン(1.04g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(31mg)をトルエン(16ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 20 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20m

ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (17 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (34 ml ) and zinc (5.16 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (200 ml ), the water (100 ml ) and it washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*1:1\*1:2 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N- (2 and 8 -dimethyl -5; 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -1 and 3-benzene diamine it acquired (compound 124 ) (143 mg ) as orange crystal .

mp170-171deg C.

elemental analysis values

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>\*0.1 H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 66.44;H, 7.14;N, 25.83.

Found:C, 66.34;H, 7.14;N, 25.59.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.89 - 2.16 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.17 (3 H, s ), 3.25 - 3.51 (2 H, m ), 3.60(3 H, br ), 4.50 (1 H, br ), 6.02 (1 H, t, J=2.2Hz ), 6.12 (2 H, dt, J=7.8, 1.2Hz ), 6.99 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.02 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1601, 1559, 1518, 1497, 1424, 1403, 1341 and 1209 cm <sup>-1</sup>.

### [0153]

#### Working Example 125

##### (Production of compound 125 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (288 mg , 1.63mmol ), 2 - [(2 -methyl -1, 3 -benzothiazole -5-yl ) oxy ] aniline (1.04 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (31 mg ) was mixed to toluene (16 ml ).

mixture 20 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ),

I)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 標準水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.63g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=5:1)で精製し、さらにエーテル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2,8-ジメチル-N-[2-[(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)オキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 125)(198mg)を無色結晶として得た。

mp124-129 deg C.

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>OS·0.2H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,65.60;H,5.60;N,16.63.

Found:C,65.53;H,5.67;N,16.72.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95-2.08(2H,m), 2.46(3H,s), 2.81(3H,s), 3.09(3H,s), 3.27-3.36(2H,m), 4.23(1H,d,J=7.2Hz), 4.56(1H,q-like), 6.6 6-6.73(1H,m), 6.88(2H,dd,J=8.1,1.5Hz), 7.03(1H,dd,J=8.8,2.2Hz), 7.08(1H,t,J=7.0Hz), 7.46(1H,d,J=2.2Hz), 7.69(1H,d,J=8.6Hz), 7.98(1H,s).IR(KBr)1599,1559,1512,1443,1194,1132cm<sup>-1</sup>.

#### 【0154】

##### 実施例 126

(化合物 126 の製造)&実施例 127(化合物 127 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミンをキラルカラム(OJ、展開液:ヘキサン:エタノール=1:1)で分割した。

保持時間小(化合物 126):[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>=-73.1° (c=0.1 015in メタノール).

thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.63 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (150 ml ), thewater (100 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomamatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate \*ethylacetate :methanol =5:1 ), furthermore did recrystallization with ether -diisopropyl ether jp11 , 2 and 8 -dimethyl -N- [2 - [ (2 -methyl -1, 3- benzothiazole -5-yl ) oxy ] phenyl ] -5,6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 125 ) (198 mg ) as colorless crystal .

mp124-129deg C.

elemental analysis values

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>OS  
\*0.2H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 65.60;H, 5.60;N, 16.63.

Found:C, 65.53;H, 5.67;N, 16.72.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> ):de 1.95 - 2.08 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.81 (3 H, s ), 3.09 (3 H, s ), 3.27 - 3.36(2 H, m ), 4.23 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.56 (1 H, q-like ), 6.66 - 6.73 (1 H, m ), 6.88 (2 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 7.03 (1 H, dd, J=8.8, 2.2Hz ), 7.08 (1 H, t, J=7.0Hz ), 7.46(1 H, d, J=2.2Hz ), 7.69 (1 H, d, J=8.6Hz ), 7.98 (1 H, s ).IR (KBr) 1599, 1559, 1512, 1443, 1194 and 1132 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0154】

##### Working Example 126

(Production of compound 126 ) &Working Example 127  
(Production of compound 127 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine was divided with chiral column (OJ, developing liquid :hexane :ethanol =1:1 ).

retention time small (compound 126 ): [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-73.1\* (c=0.1 015in methanol )

保持時間大(化合物 127):[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>=+83.2° (c=0.1  
050in メタノール).

## 【0155】

## 実施例 128

## (化合物 128 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(293mg、1.65mmol)、トリプタミン(291mg)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(31mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 18 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(10ml)に溶解させた。

水素化ホウ素ナトリウム(100mg)を加えた。

混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。

アセトン(2.0ml)を加え、室温で 5 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=6:1 及び塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 128)(160mg)を無色結晶として得た。

mp158-159 deg C.

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub> として

Calcd:C,71.00;H,7.21;N,21.79.

Found:C,70.64;H,7.19;N,21.85.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79-1.95(2H,m),  
2.54(3H,s), 2.94-3.04(4H,m), 3.13(3H,s), 3.19  
(1H,tt,J=12.6,4.3Hz), 3.55(1H,td,J=11.3,4.7Hz),

015inmethanol ).

retention time large (compound 127 ): [;al]  
<sup>20</sup><sub>D</sub>=>+83.2\* (c=0.1  
050inmethanol ).

## [0155]

## Working Example 128

## (Production of compound 128 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (293 mg , 1.65mmol ), tryptamine (291 mg ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (31 mg ) was mixed to toluene (17 ml ).

mixture 18 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (10 ml ).

sodium borohydride \* (100 mg ) was added.

mixture 3.5 hours was agitated with room temperature .

Including acetone (2.0 ml ), 5 min it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ),water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =6:1 and basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N- [2 - (1 H-indole -3- yl ) ethyl ] -2 and 8-dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 128 ) (160 mg ) as colorless crystal .

mp158-159deg C.

elemental analysis values

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub> doing

Calcd:C, 71.00;H, 7.21;N, 21.79.

Found:C, 70.64;H, 7.19;N, 21.85.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de  
1.79 - 1.95 (2 H, m), 2.54 (3 H, s), 2.94 - 3.04 (4 H, m),  
3.13 (3 H, s), 3.19 (1 H, tt, J=12.6, 4.3Hz ), 3.55 (1 H, td,

3.68(1H,t,J=3.8Hz), 7.01(1H,d,J=2.2Hz), 7.15(1H,td,J=7.3,1.5Hz), 7.19(1H,td,J=7.5,1.6Hz), 7.33-7.37(1H,m), 7.59-7.63(1H,m), 7.78(1H,s), 8.06(1H,br), 脂肪族 NH は同定していない。

IR(KBr)1601,1559,1524,1456,1435,1406,1339,741cm<sup>-1</sup>.

#### 【0156】

##### 実施例 129

###### (化合物 129 の製造)

N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-1,3-ベンゼンジアミン(113mg, 0.42mmol)を THF(4.5ml)に溶解させ、ピリジン(0.050ml)及び3-クロロベンゾイルクロリド(0.065ml)を加えた。

混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、3-クロロ-N-[3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]安息香酸アミド(化合物 129)(106mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.04(2H,br), 2.48(3H,s), 3.19(3H,s), 3.40-3.50(3H,m), 4.54(1H,br), 6.46(1H,d,J=8.6Hz), 6.80(1H,d,J=7.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.3Hz), 7.32-7.53(3H,m), 7.75(1H,d,J=7.0Hz), 7.85-7.94(1H,m), 8.03(1H,s+1H,br).

IR(KBr)1653,1609,1557,1408,733cm<sup>-1</sup>.

#### 【0157】

##### 実施例 130

###### (化合物 130 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(307mg、1.73mmol)、2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)アニリン(1.10g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(33mg)をトルエン(18ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 15 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

J=11.3, 4.7Hz ), 3.68 ( 1 H, t, J=3.8Hz ), 7.01 ( 1 H, d, J=2.2Hz ), 7.15 ( 1 H, td, J=7.3, 1.5Hz ), 7.19 ( 1 H, td, J=7.5, 1.6Hz ), 7.33 - 7.37 ( 1 H, m ), 7.59- 7.63 ( 1 H, m ), 7.78 ( 1 H, s ), 8.06 ( 1 H, br ), aliphatic NH has not done identification .

IR (KBr ) 1,601,155,915,241,456,143,514,061,339,741 cm <sup>-1</sup>.

#### 【0156】

##### Working Example 129

###### (Production of compound 129 )

N- ( 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) - 1 and 3 -benzene diamine melting (113 mg , 0.42mmol ) in THF ( 4.5 ml ), it added pyridine ( 0.050 ml ) and 3 -chlorobenzoyl chloride ( 0.065 ml ).

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , water (50 ml ) and you washedwith saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](ethylacetate \*ethylacetate :methanol =85:15 ), 3 -chloro -N- it acquired [ 3 - [ ( 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenyl ] benzoic acid amide (compound 129 ) (106 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr ( 200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.04 ( 2 H, br ), 2.48 ( 3 H, s ), 3.19 ( 3 H, s ), 3.40 - 3.50 ( 3 H, m ), 4.54 ( 1 H, br ), 6.46(1H, d, J=8.6Hz), 6.80 ( 1 H, d, J=7.8Hz ), 7.16 ( 1 H, t, J=8.3Hz ), 7.32 - 7.53 ( 3 H, m ), 7.75 ( 1 H, d, J=7.0Hz ), 7.85 - 7.94 ( 1 H, m ), 8.03(1H, s+1H, br ).

IR (KBr ) 1,653,160,915,571,408,733 cm <sup>-1</sup>.

#### 【0157】

##### Working Example 130

###### (Production of compound 130 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5 ( 6 H ) -on (307 mg , 1.73mmol ), 2 - ( 4 -phenyl -1 -piperazinyl ) aniline (1.10 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (33 mg ) was mixed to toluene (18 ml ).

mixture 15 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(8.0ml)に溶解させた。

1 標準水酸化ナトリウム水溶液(16ml)及び亜鉛(1.73g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2,8-ジメチル-N-[2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 130)(334mg)を淡黄色結晶として得た。

mp160-162 deg C.

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>•0.1H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,72.12;H,7.31;N,20.18.

Found:C,72.00;H,7.34;N,20.21.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.04-2.07(2H,m), 2.49(3H,s), 3.01-3.03(4H,m), 3.18(3H,s), 3.25(4H,br), 3.38-3.45(2H,m), 4.54(1H,q,J=6.2Hz), 4.88(1H,d,J=7.4Hz), 6.73-6.97(5H,m), 7.08(2H,t,J=7.7Hz), 7.23-7.31(2H,m), 8.03(1H,s).

IR(KBr)1597,1557,1505,1437,1422,1406,1325,1231,737cm<sup>-1</sup>.

### [0158]

#### 実施例 131

(化合物 131 の製造)&実施例 132(化合物 132 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(370mg、2.09mmol)、3-[(3-アミノフェニル)スルファニル]プロピオン酸エチル(1.41g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(40mg)をトルエン(30ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 14.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .  
solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (8.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (16 ml ) and zinc (1.73 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ), thewater (100 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 2 and 8 -dimethyl -N- [2 -(4 -phenyl -1 - piperazinyl ) phenyl ] -5,6,7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 130 ) (334 mg ) as pale yellow crystal .

mp160-162deg C.

elemental analysis values

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>\*0.1 H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 72.12;H, 7.31 ;N, 20.18.

Found:C, 72.00;H, 7.34;N, 20.21.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.04 - 2.07 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.01 - 3.03 (4 H, m ), 3.18 (3 H, s ), 3.25(4 H, br ), 3.38 - 3.45 (2 H, m ), 4.54 (1 H, q, J=6.2Hz ), 4.88 (1 H, d, J=7.4Hz ), 6.73 - 6.97 (5 H, m ), 7.08 (2 H, t, J=7.7Hz ), 7.23 -7.31 (2 H, m ), 8.03 (1 H, s ).

IR (KBr ) 15,971,557,150,514,371,422,140,613,251,231,737 cm <sup>-1</sup>.

### [0158]

#### Working Example 131

(Production of compound 131 ) &Working Example 132  
(Production of compound 132 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (370 mg , 2.09mmol ), 3 - [ (3 -amino phenyl ) sulfanyl ] ethyl propionate (1.41 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (40 mg ) was mixed to toluene (30 ml ).

mixture 14.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
溶媒を減圧下、留去し、残渣をエタノール(20ml)に溶解させた。  
水素化ホウ素ナトリウム(474mg)を加えた。  
混合物を室温で17時間攪拌した。  
アセトン(4.0ml)を加え、室温で5分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1→1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、3-[[3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]スルファニル]プロピオン酸エチル(化合物131)(104mg)を黄色オイルとして得た。

また、3-[[3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]スルファニル]-1-プロパノール(化合物132)(138mg)は酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、淡黄色結晶として得た。

3-[[3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]スルファニル]プロピオン酸エチル

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(3H,t,J=7.1Hz), 1.86-2.17(2H,m), 2.49(3H,s), 2.64(2H,t,J=7.5Hz), 3.15(2H,t,J=7.4Hz), 3.18(3H,s), 3.27-3.64(2H,m), 3.73-3.79(1H,m), 4.14(2H,q,J=7.2Hz), 4.52(1H,br), 6.51(1H,dd,J=7.9,2.1Hz), 6.67(1H,t,J=1.8Hz), 6.74(1H,d,J=7.4Hz), 7.13(1H,t,J=7.9Hz), 8.00(1H,s).

IR(KBr)1732,1590,1559,1520,1480,1408,1372,1327,1242,1196cm<sup>-1</sup>.

3-[[3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]スルファニル]-1-プロパノール

mp147-150 deg C.

元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS·0.6H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,60.85;H,7.15;N,15.77.

ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.  
solvent was removed under vacuum, residue was melted in the ethanol (20 ml).  
sodium borohydride \* (474 mg) was added.  
mixture 17 hours was agitated with room temperature.  
Including acetone (4.0 ml), 5 min it agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (150 ml), water (50 ml) and it washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.  
Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=3:1\*2:1\*1:1\*2:1\*ethylacetate), 3-it acquired [[3-[(2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5-yl) amino] phenyl] sulfanyl] ethyl propionate (compound 131) (104 mg) as yellow oil.

In addition, 3-[[3-[(2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5-yl) amino] phenyl] sulfanyl]-1-propanol (compound 132) (138 mg) did recrystallization with ethylacetate-diisopropyl ether jp11, acquired as pale yellow crystal.

3-[[3-[(2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5-yl) amino] phenyl] sulfanyl] ethyl propionate

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.25 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.86 - 2.17 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 2.64 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.15 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.18 (3 H, s), 3.27 - 3.64 (2 H, m), 3.73 - 3.79 (1 H, m), 4.14 (2 H, q, J=7.2 Hz), 4.52 (1 H, br), 6.51 (1 H, dd, J=7.9, 2.1 Hz), 6.67 (1 H, t, J=1.8 Hz), 6.74 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.13 (1 H, t, J=7.9 Hz), 8.00 (1 H, s).

IR (KBr) 1732, 1590, 1559, 1520, 1480, 1408, 1372, 1327, 1242 and 1196 cm<sup>-1</sup>.

3-[[3-[(2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5-yl) amino] phenyl] sulfanyl]-1-propanol

mp147-150deg C.

elemental analysis values  
C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS·0.6H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 60.85;H, 7.15;N, 15.77.

Found:C,60.79;H,6.79;N,15.49.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-2.15(4H,m), 2.49(3H,s), 3.01(2H,t,J=7.2Hz), 3.18(3H,s), 3.29-3.54(2H,m), 3.76(2H,t,J=6.3Hz+1H,br), 4.52(1H,br), 6.49(1H,dd,J=7.7,1.9Hz), 6.66(1H,t,J=2.0Hz), 6.74(1H,d,J=7.6Hz), 7.12(1H,t,J=7.8Hz), 7.99(1H,s), OH は同定していない。

IR(KBr)1591,1557,1518,1478,1427,1408,1327cm<sup>-1</sup>.

### [0159]

#### 実施例 133

##### (化合物 133 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(368mg、2.08mmol)、3-[(4-フェノキシブチル)スルファニル]アニリン(1.70g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(40mg)をトルエン(20ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 18 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をエタノール(20ml)に溶解させた。

水素化ホウ素ナトリウム(157mg)を加えた。

混合物を室温で 17 時間攪拌した。

アセトン(4.0ml)を加え、室温で 5 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:2)で精製し、2,8-ジメチル-N-[3-[(4-フェノキシブチル)スルファニル]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 133)(153mg)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82-2.14(6H,m), 2.49(3H,s), 2.98(2H,t,J=6.7Hz), 3.17(3H,s), 3.23-3.51(2H,m), 3.73(1H,br), 3.97(2H,t,J=5.7Hz), 4.50(1H,br), 6.48(1H,dd,J=8.0,2.2Hz), 6.63(1H,t,J=1.8Hz), 6.71(1H,dt,J=7.8,0.8Hz), 6.84-6.9

Found:C, 60.79;H, 6.79;N, 15.49.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.83 - 2.15 (4 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.01 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.18 (3 H, s ), 3.29 - 3.54(2 H, m ), 3.76 (2 H, t, J=6.3Hz +1H, br ), 4.52 (1 H, br ), 6.49 (1 H, dd, J=7.7, 1.9Hz ), 6.66 (1 H, t, J=2.0Hz ), 6.74 (1 H, d, J=7.6Hz ), 7.12 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.99 (1 H, s ), the OH has not done identification .

IR (KBr ) 1591, 1557, 1518, 1478, 1427, 1408 and 1327 cm <sup>-1</sup>.

### [0159]

#### Working Example 133

##### (Production of compound 133 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (368 mg , 2.08mmol ), 3 - [(4 -phenoxy butyl ) sulfanyl ] aniline (1.70 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (40 mg ) was mixed to toluene (20 ml ).

mixture 18 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the ethanol (20 ml ).

sodium borohydride \* (157 mg ) was added.

mixture 17 hours was agitated with room temperature .

Including acetone (4.0 ml ), 5 min it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ),water (50 ml ) and it washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:2 ), 2 and 8 -dimethyl -N- [3 - [ (4 -phenoxy butyl ) sulfanyl ] phenyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 133 ) (153 mg ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.82 - 2.14 (6 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 2.98 (2 H, t, J=6.7Hz ), 3.17 (3 H, s ), 3.23 - 3.51(2 H, m ), 3.73 (1 H, br ), 3.97 (2 H, t, J=5.7Hz ), 4.50 (1 H, br ), 6.48 (1 H, dd, J=8.0, 2.2Hz ), 6.63 (1 H, t, J=1.8Hz ), 6.71 (1 H, dt, J=7.8, 0.8Hz ), 6.84 -

5(3H,m), 7.11(1H,t,J=7.9Hz), 7.20-7.30(2H,m),  
8.00(1H,s).

IR(KBr)1590,1559,1520,1497,1476,1424,14  
06,1339,1325,1244,756,693cm<sup>-1</sup>.

### [0160]

#### 実施例 134

##### (化合物 134 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(299mg, 1.69mmol)、4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド(507mg)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(35ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 15.5 時間攪拌した。

反応の進行が遅かったため、エタノール(15ml)を加え、125 deg C で 25 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(15ml)に溶解させた。

水素化ホウ素ナトリウム(128mg)を加えた。

混合物を室温で 20 時間攪拌した。

アセトン(2.0ml)を加え、室温で 5 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=8:1)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、4-[2-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]エチル]ベンゼンスルホンアミド(化合物 134)(185mg)を淡黄色結晶として得た。

mp169-172 deg C.

元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>  
N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S·0.25H<sub>2</sub>O とし  
て

Calcd:C,55.79;H,6.47;N,19.14.

6.95(3 H, m ), 7.11 ( 1 H, t, J=7.9Hz ), 7.20 - 7.30 ( 2 H, m ),  
8.00 ( 1 H, s ).

IR (KBr)

1,590,155,915,201,497,147,614,241,406,133,913,251,244,756,693  
cm <sup>-1</sup>.

### [0160]

#### Working Example 134

##### (Production of compound 134 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (299 mg , 1.69mmol ), 4 - (2 -aminoethyl ) [benzensuruhonamido ] (507 mg ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (35 ml ).

mixture 15.5 hours was agitated with 125 deg C.

Because advance of reaction is slow, 25 hours it agitated with 125 deg C including ethanol (15 ml ).

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (15 ml ).

sodium borohydride \* (128 mg ) was added.

mixture 20 hours was agitated with room temperature .

Including acetone (2.0 ml ), 5 min it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ),water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =8:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate , 4 - it acquired [2 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] ethyl ][benzensuruhonamido ] (compound 134 ) (185 mg ) as pale yellow crystal .

mp169-172deg C.

elemental analysis values  
C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S\*0.25H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 55.79;H, 6.47;N, 19.14.

Found:C,55.80;H,6.48;N,19.19.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-1.89(2H,m), 2.44(3H,s), 2.82-2.88(2H,m), 2.91-2.99(2H,m), 3.14(3H,s), 3.23(1H,dt,J=12.0,4.5Hz), 3.53(1H,ddd,J=12.6,9.3,5.6Hz), 3.66(1H,t,J=4.1Hz), 5.17(2H,br), 7.34(2H,d,J=8.4Hz), 7.64(1H,s), 7.85(2H,d,J=8.7Hz), NH は同定していない。

IR(KBr)1601,1559,1524,1408,1335,1159cm<sup>-1</sup>.

### [0161]

#### 実施例 135

##### (化合物 135 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(195mg、1.10mmol)、3-(シクロヘキシリオキシ)アニリン(315mg)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(21mg)をトルエン(11ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 40.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(10ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(138mg)及び酢酸(0.20ml)を加えた。

混合物を室温で 19 時間攪拌した。

アセトン(2.0ml)を加え、室温で 5 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(シクロヘキシリオキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 135)(73mg)を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24-1.58(6H,m), 1.78-1.80(2H,m), 1.91-2.16(4H,m), 2.49(3H,s), 3.18(3H,s), 3.25-3.36(1H,m), 3.43-3.52(1H,m), 3.2-3.6(1H,br), 4.16-4.24(1H,m), 4.51(1H,t,

Found:C, 55.80;H, 6.48;N, 19.19.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.83 - 1.89 ( 2 H, m ), 2.44 ( 3 H, s ), 2.82 - 2.88 ( 2 H, m ), 2.91 - 2.99 ( 2 H, m ), 3.14 ( 3 H, s ), 3.23 ( 1 H, dt, J=12.0, 4.5Hz ), 3.53 ( 1 H, ddd, J=12.6, 9.3, 5.6Hz ), 3.66 ( 1 H, t, J=4.1Hz ), 5.17 ( 2 H, br ), 7.34 ( 2 H, d, J=8.4Hz ), 7.64 ( 1 H, s ), 7.85 ( 2 H, d, J=8.7Hz ), NH has not done identification .

IR (KBr ) 1601, 1559, 1524, 1408, 1335 and 1159 cm <sup>1</sup>.

### [0161]

#### Working Example 135

##### (Production of compound 135 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (195 mg , 1.10mmol ), 3 - (cyclohexyloxy group ) aniline (315 mg ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (21 mg ) was mixed to toluene (11 ml ).

mixture 40.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (10 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (138 mg ) and acetic acid (0.20 ml ) was added.

mixture 19 hours was agitated with room temperature .

Including acetone (2.0 ml ), 5 min it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ),water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), N- [3 - (cyclohexyloxy group ) phenyl ] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 135 ) (73 mg ) as yellow amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.24 - 1.58 ( 6 H, m ), 1.78 - 1.80 ( 2 H, m ), 1.91 - 2.16 ( 4 H, m ), 2.49 ( 3 H, s ), 3.18 ( 3 H, s ), 3.25 - 3.36 ( 1 H, m ), 3.43 - 3.52 ( 1 H, m ), 3.2 - 3.6 ( 1 H, br ), 4.16 - 4.24 ( 1 H, m ), 4.51

$J=4.4\text{Hz}$ , 6.23-6.33(3H,m), 7.08(1H,t, $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.00(1H,s).

IR(KBr)2934,2857,1601,1559,1516,1495,1406,1339,1198,1161cm<sup>-1</sup>.

### 【0162】

#### 実施例 136

##### (化合物 136 の製造)

3-[3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]スルファニル]プロピオン酸エチル(92mg、0.24mmol)を THF-メタノール(2:1、3.0ml)に溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.0ml)を加えた。

混合物を室温で終夜攪拌した。

反応混合物を酢酸で中和した後、減圧下、濃縮した。

酢酸エチル(50ml)及び少量の水を加えた。

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、3-[3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]スルファニル]プロピオン酸(化合物 136)(74mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.02-2.05(4H,m), 2.52(3H,s), 2.58(2H,t, $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.11(2H,t, $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.23(3H,s), 3.50(1H,br), 4.49(1H,br), 6.46(1H,d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.69-6.71(2H,m), 7.05(1H,t, $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.03(1H,s), CO<sub>2</sub>H は同定していない。

### 【0163】

#### 実施例 137

##### (化合物 137 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(298mg、1.68mmol)、3-(2-プロポキシエトキシ)アニリン(1.26g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 19.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(10ml)に溶解させた。

(1 H, t,  $J=4.4\text{Hz}$  ), 6.23 - 6.33 (3 H, m ), 7.08 (1 H, t,  $J=8.3\text{Hz}$  ), 8.00 (1 H, s ).

IR (KBr) 2934, 2857, 1601, 1559, 1516, 1495, 1406, 1339, 1198 and 1161 cm <sup>-1</sup>.

### 【0162】

#### Working Example 136

##### (Production of compound 136 )

3 - Melting [[3 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenyl ] sulfanyl ] ethyl propionate (92 mg , 0.24mmol ) in THF -methanol (2: 13.0 ml ), it added 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (1.0 ml ).

mixture overnight stirring was done with room temperature .

After neutralizing reaction mixture with acetic acid , under vacuum , it concentrated.

ethylacetate (50 ml ) and water of trace was added.

It dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 3 - it acquired [[3 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenyl ] sulfanyl ] propanoic acid (compound 136 )(74 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 2.02 - 2.05 (4 H, m ), 2.52 (3 H, s ), 2.58 (2 H, t,  $J=7.0\text{Hz}$  ), 3.11 (2 H, t,  $J=7.0\text{Hz}$  ), 3.23 (3 H, s ), 3.50(1 H, br ), 4.49 (1 H, br ), 6.46 (1 H, d,  $J=8.0\text{Hz}$  ), 6.69 - 6.71 (2 H, m ), 7.05 (1 H, t,  $J=8.1\text{Hz}$  ), 8.03 (1 H, s ), CO<sub>2</sub>H hasnot done identification .

### 【0163】

#### Working Example 137

##### (Production of compound 137 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (298 mg , 1.68mmol ), 3 - (2 -propoxy ethoxy ) aniline (1.26 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (17 ml ).

mixture 19.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (10 ml ).

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(211mg)及び酢酸(0.50ml)を加えた。

混合物を室温で14時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)及び飽和食塩水(25ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、2,8-ジメチル-N-[3-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物137)(430mg)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H,t,J=7.5Hz), 1.63(2H,sextet,J=7.2Hz), 1.90-2.19(2H,m), 2.49(3H,s), 3.18(3H,s), 3.26-3.47(2H,m), 3.49(2H,t,J=7.0Hz), 3.68(1H,d,J=6.6Hz), 3.77(2H,t,J=5.0Hz), 4.10(2H,t,J=4.8Hz), 4.51(1H,q-like), 6.26-6.34(3H,m), 7.09(1H,t,J=8.5Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1599,1559,1518,1424,1406,1200,1165,125cm<sup>-1</sup>.

#### 【0164】

##### 実施例 138

###### (化合物 138 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(295mg、1.66mmol)、1-(2-アミノフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール(2.02g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(20ml)に混合させた。

混合物を125deg Cで27時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をTHF(10ml)に溶解させた。

1規定期酸化ナトリウム水溶液(16ml)及び亜鉛(1.66g)を加えた。

混合物を70deg Cで6時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

cyano tri hydro sodium borate (211 mg) and acetic acid (0.50 ml) was added.

mixture 14 hours was agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (150 ml), saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml) and it washed with saturated saline (25 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii](hexane:ethylacetate =2:1\*ethylacetate), 2 and 8-dimethyl-N-[3-(2-propoxyethoxy)phenyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine (compound 137) (430 mg) as yellow oil.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);δ 0.93 (3 H, t, J=7.5Hz), 1.63 (2 H, sextet, J=7.2Hz), 1.90-2.19 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.18 (3 H, s), 3.26-3.47 (2 H, m), 3.49 (2 H, t, J=7.0Hz), 3.68 (1 H, d, J=6.6Hz), 3.77 (2 H, t, J=5.0Hz), 4.10 (2 H, t, J=4.8Hz), 4.51 (1 H, q-like), 6.26-6.34 (3 H, m), 7.09 (1 H, t, J=8.5Hz), 8.01 (1 H, s).

IR (KBr) 1599, 1559, 1518, 1424, 1406, 1200, 1165 and 1125 cm<sup>-1</sup>.

#### [0164]

##### Working Example 138

###### (Production of compound 138)

2 and 8-dimethyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5 (6 H)-on (295 mg, 1.66 mmol), 1-(2-amino phenyl)-4-(4-chlorophenyl)-4-piperidinol (2.02 g) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg) was mixed to toluene (20 ml).

mixture 27 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml), the water (20 ml) and you washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent was removed under vacuum, residue was melted in the THF (10 ml).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (16 ml) and zinc (1.66 g) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite, after adding ethylacetate (100 ml), the water (50 ml) and it washed with saturated saline (30 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、4-(4-クロロフェニル)-1-[2-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]-4-ペペリジノール(化合物 138)(157mg)を無色結晶として得た。

mp191-193 deg C.

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>CIN<sub>5</sub>O・0.33H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,66.45;H,6.58;N,14.90.

Found:C,66.58;H,6.33;N,14.61.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60(1H,br), 1.79-2.17(6H,m), 2.49(3H,s), 2.90-2.95(2H,m), 3.05-3.19(2H,m), 3.19(3H,s), 3.41(2H,t,J=5.7Hz), 4.55(1H,q,J=7.0Hz), 4.84(1H,d,J=7.2Hz), 6.72-6.79(2H,m), 7.06(1H,t,J=7.7Hz), 7.16(1H,d,J=8.2Hz), 7.31(2H,d,J=8.4Hz), 7.45(2H,d,J=8.4Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1597,1557,1509,1435,1406,735cm<sup>-1</sup>.

### 【0165】

#### 実施例 139

##### (化合物 139 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オノン(296mg、1.67mmol)、2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメチル)アニリン(全量)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 29.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(10ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(210mg)及び酢酸(0.50ml)を加えた。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 4 - (4 -chlorophenyl ) -1 - [ 2 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenyl ] - 4-piperidinol it acquired (compound 138 ) (157 mg ) as colorless crystal .

mp191-193deg C.

elemental analysis values  
C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O\*0.33H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 66.45;H, 6.58;N, 14.90.

Found:C, 66.58;H, 6.33;N, 14.61.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.60 (1 H, br ), 1.79 - 2.17 (6 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 2.90 - 2.95 (2 H, m ), 3.05 -3.19 (2 H, m ), 3.19 (3 H, s ), 3.41 (2 H, t, J=5.7Hz ), 4.55 (1 H, q, J=7.0Hz ), 4.84 (1 H, d, J=7.2Hz ), 6.72 - 6.79 (2 H, m ), 7.06 (1 H, t, J=7.7Hz ), 7.16 (1 H, d, J=8.2Hz ), 7.31 (2 H, d, J=8.4Hz ), 7.45 (2 H, d, J=8.4Hz ), 8.02 (1 H, s ).

IR (KBr ) 15,971,557,150,914,351,406,735 cm <sup>-1</sup>.

### [0165]

#### Working Example 139

##### (Production of compound 139 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (296 mg , 1.67mmol ), 2 - (1 and 3 -benzothiazole -2- yl methyl ) aniline (total amount ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (17 ml ).

mixture 29.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (10 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (210 mg ) and acetic acid (0.50 ml ) was added.

混合物を室温で終夜攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル及び塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1→1:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[2-[(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)メチル]フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 139)(25mg)を無色結晶として得た。

mp157-158 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.71-1.80(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.35(3H,s), 2.77(3H,s), 3.07-3.12(1H,m), 3.23(1H,td,J=11.7,3.0Hz), 4.56(1H, d,J=13.8Hz), 4.61(1H,br), 4.83(1H,d,J=13.8Hz), 5.18(1H,d,J=6.6Hz), 6.70(1H,t,J=7.4Hz), 6.79(1H,d,J=8.1Hz), 7.16-7.37(5H,m), 7.69(1H,d,J=7.5Hz), 7.98(1H,s).

IR(KBr)1601,1559,1520,1454,1427,1404,1312,1005,754,727cm<sup>-1</sup>.

### [0166]

#### 実施例 140

##### (化合物 140 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(297mg、1.68mmol)、3-アミノ-N-(3-クロロフェニル)安息香酸アミド(1.03g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 24 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)、水(25ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(20ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(211mg)及び酢酸(0.25ml)を加えた。

混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。

mixture overnight stirring was done with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ),saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate and basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*2:1\*1:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N- [ 2 - [ (1 and 3 -benzothiazole -2-yl sulfanyl ) methyl ] phenyl ] -2 and 8-dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 139 ) (25 mg ) as colorless crystal .

mp157-158deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.71 - 1.80 (1 H, m ), 2.05 - 2.13 (1 H, m ), 2.35 (3 H, s ), 2.77 (3 H, s ), 3.07 -3.12 (1 H, m ), 3.23 (1 H, td, J=11.7, 3.0Hz ), 4.56 (1 H, d, J=13.8Hz ), 4.61 (1 H, br ), 4.83 (1 H, d, J=13.8Hz ), 5.18 (1 H, d, J=6.6Hz ), 6.70 (1 H, t, J=7.4Hz ), 6.79 (1 H, d, J=8.1Hz ), 7.16 - 7.37 (5 H, m ), 7.69 (1 H, d, J=7.5Hz ), 7.98 (1 H, s ).

IR (KBr)  
16,011,559,152,014,541,427,140,413,121,005,754,727 cm <sup>-1</sup>.

### [0166]

#### Working Example 140

##### (Production of compound 140 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (297 mg , 1.68mmol ), 3 -amino -N-(3 -chlorophenyl ) benzoic acid amide (1.03 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (17 ml ).

mixture 24 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (150 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml ), thewater (25 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (20 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (211 mg ) and acetic acid (0.25 ml ) was added.

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(200ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、N-(3-クロロフェニル)-3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]安息香酸アミド(化合物 140)(323mg)を黄色アモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O·1.25H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,61.39;H,5.74;N,16.27.

Found:C,61.34;H,5.75;N,16.20.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.04-2.11(2H,m), 2.47(3H,s), 3.20(3H,s), 3.45-3.49(2H,m), 4.12(1H,d,J=7.0Hz), 4.62(1H,q,J=6.2Hz), 6.82(1H,d,J=8.0Hz), 7.08-7.14(2H,m), 7.22-7.31(3H,m), 7.49(1H,d,J=7.6Hz), 7.82(1H,t,J=1.8Hz), 7.89(1H,s), 8.12(1H,s).

#### 【0167】

#### 実施例 141

##### (化合物 141 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(292mg、1.65mmol)、3-[(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)スルファンイル]アニリン(1.28g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(31mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 23.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)、水(25ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(10ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロウ酸ナトリウム(207mg)及び酢酸(0.25ml)を加えた。

混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (200 ml ),water (100 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1 ), N- (3 -chlorophenyl ) - 3 - it acquired [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] benzoic acid amide (compound 140 ) (323 mg ) as yellow amorphous .

elemental analysis values  
C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O\*1.25H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 61.39;H, 5.74;N, 16.27.

Found:C, 61.34;H, 5.75;N, 16.20.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.04 - 2.11 (2 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.20 (3 H, s ), 3.45 - 3.49 (2 H, m ), 4.12(1 H, d, J=7.0Hz ), 4.62 (1 H, q, J=6.2Hz ), 6.82 (1 H, d, J=8.0Hz ), 7.08 - 7.14 (2 H, m ), 7.22 - 7.31 (3 H, m ), 7.49 (1 H, d, J=7.6Hz ), 7.82(1 H, t, J=1.8Hz ), 7.89 (1 H, s ), 8.12 (1 H, s ).

#### [0167]

#### Working Example 141

##### (Production of compound 141 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (292 mg , 1.65mmol ), 3 - [ (1 and 3 -benzothiazole -2- yl ) sulfanyl ] aniline (1.28 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (31 mg ) was mixed to toluene (17 ml ).

mixture 23.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml ), the water (25 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (10 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (207 mg ) and acetic acid (0.25 ml ) was added.

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ),water (75 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチル-ジイソブロビルエーテルで再結晶を行い、N-[3-[(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)スルファニル]フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 141)(84mg)を無色結晶として得た。

mp168-170 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.91-1.99(2H, m), 2.42(3H,s), 3.17(3H,s), 3.52(2H,br), 4.70(1 H,br), 6.38(1H,d,J=8.0Hz), 6.92-7.01(2H,m), 7.10(1H,s), 7.28-7.49(3H,m), 7.84(1H,d,J=8.0Hz), 7.93-7.96(2H,m).

#### 【0168】

##### 実施例 142

###### (化合物 142 の製造)

3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノフェノール(50mg, 0.185 mmol)、4-(クロロメチル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(32mg)及び炭酸カリウム(38mg)を DMF (3.5ml)に混合させ、室温で 3 日間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(30ml)を加えた後、水(10ml)及び飽和食塩水(10ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル)で精製し、2,8-ジメチル-N-[3-[(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)メトキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 142)(68mg)をアモルファスとして得た。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-2.18(2 H,m), 2.29(3H,s), 2.40(3H,s), 2.48(3H,s), 3.17 (3H,s), 3.32(1H,dt,J=12.6,5.0Hz), 3.47(1H,ddd,J =12.9,9.6,3.6Hz), 3.81(1H,br), 4.52(1H,brs), 4.75(2H,s), 6.25(1H,t,J=2.3Hz), 6.32-6.38(2H,m), 7.14(1H,t,J=8.1Hz), 8.00(1H,s).IR(KBr)1597, 1559, 1520, 1495, 1424, 1406, 1339, 1188, 1161cm<sup>-1</sup>.]

#### 【0169】

##### 実施例 143

###### (化合物 143 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(299mg, 1.69mmol)、3-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)スルファニル]アニリン(840mg)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(32ml)に混合させた。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , residue did N- [ 3 - [ (1 and 3 -benzothiazole -2- yl ) sulfanyl ] phenyl ] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 141 ) (84 mg )as colorless crystal .

mp168-170deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>);de 1.91 - 1.99 (2 H, m ), 2.42 (3 H, s ), 3.17 (3 H, s ), 3.52 (2 H, br ), 4.70 (1 H, br ), 6.38(1 H, d, J=8.0Hz ), 6.92 - 7.01 (2 H, m ), 7.10 (1 H, s ), 7.28 - 7.49 (3 H, m ), 7.84 (1 H, d, J=8.0Hz ), 7.93 - 7.96 (2 H, m ).

#### [0168]

##### Working Example 142

###### (Production of compound 142 )

3 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino phenol (50 mg , 0.185mmol) , 4 - (chloromethyl ) - 3 and 5 -dimethyl isoxazole (32 mg ) and mixing potassium carbonate (38 mg ) to DMF (3.5 ml ), 3 -day period it agitated with room temperature . Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (30 ml ), water (10 ml ) and it washed with saturated saline (10 ml ). organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate . Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate ), 2 and 8 -dimethyl -N- [ 3 - [ (3 and 5 -dimethyl -4- isooxazolyl ) methoxy ] phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 142 ) (68 mg ) as amorphous . <sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.89 - 2.18 (2 H, m ), 2.29 (3 H, s ), 2.40 (3 H, s ), 2.48 (3 H, s ), 3.17 (3 H, s ), 3.32(1 H, dt, J=12.6, 5.0Hz ), 3.47 (1 H, ddd, J=12.9, 9.6, 3.6Hz ), 3.81 (1 H, br ), 4.52 (1 H, brs ), 4.75 (2 H, s ), 6.25 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.32 - 6.38 (2 H, m ), 7.14 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.00 (1 H, s ).IR (KBr) 1597, 1559, 1520, 1495, 1424, 1406, 1339, 1188and 1161 cm<sup>-1</sup>. ]

#### [0169]

##### Working Example 143

###### (Production of compound 143 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (299 mg , 1.69mmol ), 3 - [ (4 -phenyl -1, 3- thiazole -2- yl ) sulfanyl ] aniline (840 mg ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (32 ml ).

混合物を 125 deg C で 23 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)、水(25ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(15ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(212mg)及び酢酸(0.25ml)を加えた。

混合物を室温で 3 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、2,8-ジメチル-N-[3-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)スルファニル]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 143)(283mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values  
C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,62.18;H,5.44;N,15.11.

Found:C,62.20;H,5.57;N,14.92.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92-2.12(2H,m), 2.46(3H,s), 3.16(3H,s), 3.28-3.52(2H,m), 4.50(1H,br), 4.78(1H,br), 6.72(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.95-7.02(2H,m), 7.22(1H,t,J=8.4Hz), 7.28-7.43(4H,m), 7.83-7.91(3H,m).

IR(KBr)1590,1559,1516,1478,1443,1406,1323,1044,910,731cm<sup>-1</sup>.

### 【0170】

実施例 144

(化合物 144 の製造)

N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(1.21g、3.36mmol)及び 10%パラジウム-炭素(360mg)をメタノール(30ml)に混合させ、水素雰囲気下、室温で 6.5 時間攪拌した。

mixture 23 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml ), the water (25 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (15 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (212 mg ) and acetic acid (0.25 ml ) was added.

mixture 3 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ),water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), 2 and 8 -dimethyl -N- [ 3 - [ (4 -phenyl -1,3 -thiazole -2 - yl ) sulfanyl ] phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -amine (compound 143 ) (283 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 62.18;H, 5.44;N, 15.11.

Found:C, 62.20;H, 5.57;N, 14.92.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> ):δ 1.92 - 2.12 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.16 (3 H, s ), 3.28 - 3.52 (2 H, m ), 4.50 (1 H, br ), 4.78 (1 H, br ), 6.72 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.95 - 7.02 (2 H, m ), 7.22 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.28 - 7.43 (4 H, m ), 7.83 - 7.91 (3 H, m ).

IR (KBr )

15,901,559,151,614,781,443,140,613,231,044,910,731 cm <sup>-1</sup>.

### [0170]

Working Example 144

(Production of compound 144 )

N- [ 3 - (benzyloxy ) phenyl ] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -amine (1.21 g , 3.36mmol ) and mixing 10% palladium -carbon (360 mg ) to methanol (30 ml ), under hydrogen atmosphere , 6.5 hours it agitated with the room temperature .

反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェノール(化合物 144)(694mg)を無色結晶として得た。

mp207-209 deg C.

元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O・0.2H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,65.77;H,6.77;N,20.45.

Found:C,66.11;H,6.81;N,20.11.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97-2.13(2H,m), 2.50(3H,s), 3.18(3H,s), 3.28-3.54(2H,m), 3.70(2H,br), 4.47(1H,t,J=4.2Hz), 6.12-6.30(3H,m), 7.04(1H,t,J=8.0Hz), 8.01(1H,s).

#### 【0171】

##### 実施例 145

###### (化合物 145 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(314mg、1.77mmol)、3-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)オキシ]アニリン(1.19g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(34mg)をトルエン(18ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 23.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)、水(25ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(15ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(223mg)及び酢酸(0.25ml)を加えた。

混合物を室温で 16.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml × 2)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→

reaction mixture was filtered with celite , filtrate was concentrated under vacuum .

It refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate :ethanol =20:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -hexane , 3 - it acquired [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenol (compound 144 ) (694 mg ) as colorless crystal .

mp207-209deg C.

elemental analysis values

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O\*0.2H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 65.77;H, 6.77;N, 20.45.

Found:C, 66.11;H, 6.81;N, 20.11.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.97 - 2.13 (2 H, m ), 2.50 (3 H, s ), 3.18 (3 H, s ), 3.28 - 3.54 (2 H, m ), 3.70(2 H, br ), 4.47 (1 H, t, J=4.2Hz ), 6.12 - 6.30 (3 H, m ), 7.04 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.01 (1 H, s ).

#### [0171]

##### Working Example 145

###### (Production of compound 145 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (314 mg , 1.77mmol ), 3 - [(4 -phenyl -1, 3 -thiazole -2- yl ) oxy ] aniline (1.19 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (34 mg ) was mixed to toluene (18 ml ).

mixture 23.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml ), the water (25 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (15 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (223 mg ) and acetic acid (0.25 ml ) was added.

mixture 16.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ), water (50 ml X 2 ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate

酢酸エチル)で精製し、2,8-ジメチル-N-[3-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)オキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 145)(318mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.04(2H,br), 2.45(3H,s), 3.18(3H,s), 3.36-3.53(2H,m), 4.47(2H,br), 6.57-6.68(3H,m), 6.98(1H,s), 7.19(1H,t,J=8.0Hz), 7.24-7.41(3H,m), 7.79(2H,dd,J=7.9,1.3Hz), 7.85(1H,s).

IR(KBr)1593,1559,1507,1489,1445,1406,1327,1233,1198,1148,910,731cm<sup>-1</sup>.

### 【0172】

#### 実施例 146

##### (化合物 146 の製造)

3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノフェノール(235mg、0.87mmol)、3-(クロロメチル)-5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール(303mg)及び炭酸カリウム(270mg)を DMF(10ml)に混合させ、室温で 34.5 時間ついで 70 deg C で 23.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(75ml)及び飽和食塩水(35ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、2,8-ジメチル-N-[3-[(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 146)(241mg)をオイルとして得た。<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.10(2H,m), 2.49(3H,s), 3.17(3H,s), 3.27-3.51(2H,m), 3.73(1H,br), 4.52(1H,br), 5.23(2H,s), 6.31-6.47(3H,m), 7.13(1H,t,J=8.1Hz), 7.50-7.62(3H,m), 8.02(1H,s), 8.17(2H,dd,J=8.1,1.5Hz).IR (KBr)1599,1561,1520,1495,1451,1406,1343,1198,1165,725cm<sup>-1</sup>.]

### 【0173】

#### 実施例 147

##### (化合物 147 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(828mg、4.67mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(3.08g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(89mg)をトルエン(45ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 25 時間攪拌した。

=2:1\*ethylacetate ), 2 and 8 -dimethyl -N- [ 3 - [ ( 4 -phenyl -1,3- thiazole -2- yl ) oxy ] phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 145 ) (318 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.04 ( 2 H, br ), 2.45 ( 3 H, s ), 3.18 ( 3 H, s ), 3.36 - 3.53 ( 2 H, m ), 4.47 ( 2 H, br ), 6.57- 6.68 ( 3 H, m ), 6.98 ( 1 H, s ), 7.19 ( 1 H, t, J=8.0Hz ), 7.24 - 7.41 ( 3 H, m ), 7.79 ( 2 H, dd, J=7.9, 1.3Hz ), 7.85 ( 1 H, s ).

#### IR (KBr)

1,593,155,915,071,489,144,514,061,327,123,311,981,148,910,731 cm <sup>-1</sup>.

### [0172]

#### Working Example 146

##### (Production of compound 146)

3 - [ ( 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino phenol ( 235 mg , 0.87mmol ), 3 - (chloromethyl ) - 5 -phenyl -1, 2, 4- oxadiazole ( 303 mg ) and mixing potassium carbonate ( 270 mg ) to the DMF ( 10 ml ), with room temperature 34.5 hours 23.5 hours it agitated next with 70 deg C. Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate ( 100 ml ), water ( 75 ml ) and it washed with saturated saline ( 35 ml ). organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate . Under vacuum , it removed solvent , refined residue with

[shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), 2 and 8 -dimethyl -N- [ 3 - [ ( 5 -phenyl -1, 2, 4- oxadiazole -3- yl ) methoxy ] phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 146 ) ( 241 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.90 - 2.10 ( 2 H, m ), 2.49 ( 3 H, s ), 3.17 ( 3 H, s ), 3.27 - 3.51 ( 2 H, m ), 3.73(1H,br), 4.52(1H,br), 5.23(2H,s), 6.31-6.47(3H,m), 7.13(1H,t,J=8.1Hz), 7.50 - 7.62 ( 3 H, m ), 8.02(1H,s), 8.17(2H,dd,J=8.1, 1.5Hz).IR (KBr)159,915,611,520,149,514,511,406,134,311,981,165,725 cm <sup>-1</sup>.]

### [0173]

#### Working Example 147

##### (Production of compound 147)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5 ( 6 H ) -on ( 828 mg , 4.67mmol ), 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) aniline ( 3.08 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate ( 89 mg ) was mixed to toluene ( 45 ml ).

mixture 25 hours was agitated with 125 deg C.

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(40ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(587mg)及び酢酸(0.67ml)を加えた。

混合物を室温で21時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、1規定期酸化ナトリウム水溶液(100ml)、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物147)(1.12g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O・0.25H<sub>2</sub>Oとして

elemental analysis values

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O\*0.25H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 65.45; H, 5.62; N, 14.54.

Found:C, 65.28; H, 5.78; N, 14.33.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95-2.15(2H,m), 2.49(3H,s), 3.17(3H,s), 3.29-3.54(2H,m), 3.78(1H,d,J=6.6Hz), 4.49(1H,q-like), 6.34-6.47(3H,m), 6.91(1H,ddd,J=8.2,2.2,0.9Hz), 7.00-7.28(4H,m), 8.02(1H,s).

IR(KBr) 1586, 1559, 1520, 1489, 1472, 1427, 1406, 1223, 1150cm<sup>-1</sup>.

#### 【0174】

##### 実施例 148

###### (化合物148の製造)

3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノフェノール(151mg, 0.56mmol)、2-(1-ベンゾフuran-2-イル)-4-(クロロメチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール(346mg)及び炭酸カリウム(232mg)をDMF(5.5ml)に混合させ、70deg Cで19時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を

After adding ethylacetate (200 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ), the water (50 ml ) and you washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (40 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (587 mg ) and acetic acid (0.67 ml ) was added.

mixture 21 hour was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml ), water (75 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate ), N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 147) (1.12 g ) as amorphous .

Calcd:C, 65.45; H, 5.62; N, 14.54.

Found:C, 65.28; H, 5.78; N, 14.33.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 1.95 - 2.15 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.17 (3 H, s ), 3.29 - 3.54 (2 H, m ), 3.78 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.49 (1 H, q-like ), 6.34 - 6.47 (3 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.2, 2.2, 0.9Hz ), 7.00 - 7.28 (4 H, m ), 8.02 (1 H, s ).

IR (KBr) 1586, 1559, 1520, 1489, 1472, 1427, 1406, 1223 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

#### [0174]

##### Working Example 148

###### (Production of compound 148 )

3 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino phenol (151 mg , 0.56mmol ), 2 - (1 -benzofuran -2- yl ) - 4 - (chloromethyl ) - 5 -methyl -1, 3 - oxazole (346 mg ) and mixing potassium carbonate (232 mg ) to DMF (5.5 ml ), 19 hours it agitated with 70 deg C. Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ), water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ). organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate . Under vacuum , it removed

減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-[[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 148)(245mg)をアモルファスとして得た。<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.12(2H,m), 2.49(6H,s), 3.16(3H,s), 3.27-3.50(2H,m), 3.69(1H,br), 4.52(1H,br), 5.01(2H,s), 6.29-6.45(3H,m), 7.13(1H,t,J=8.1Hz), 7.28-7.42(2H,m), 7.56-7.67(3H,m), 8.02(1H,s).IR(KBr)1599,1559,1518,1443,1192,1163,752,739 cm<sup>-1</sup>.]

【0175】

## 実施例 149

## (化合物 149 の製造)

3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノフェノール(119mg, 0.56 mmol)、4-(クロロメチル)-2-(5-メチルチエン-2-イル)-1,3-オキサゾール(141mg)及び炭酸カリウム(122mg)を DMF(5.0ml)に混合させ、70 deg C で 19 時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、2,8-ジメチル-N-[3-[[2-(5-メチル-2-チエニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 149)(156mg)をアモルファスとして得た。元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S·H<sub>2</sub>OとしてCaIcd:C,61.92;H,5.85;N,15.04. Found:C,61.99;H,6.10;N,14.82.<sup>1</sup>H-NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.89 - 2.16 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 2.53 (3 H, s), 3.17 (3 H, s), 3.25 - 3.53 (2 H, m), 3.69 (1 H, br), 4.53 (1 H, br), 5.01 (2 H, s), 6.28 - 6.42 (3 H, m), 6.77 (1 H, dd, J=3.7, 1.1Hz), 7.11 (1 H, t, J=8.3Hz), 7.48 (1 H, t, J=3.8Hz), 7.63 (1 H, s), 8.02 (1 H, s).IR (KBr) 1595, 1561, 1518, 1495, 1439, 1424, 1406, 1194 and 1161, 729 cm<sup>-1</sup>.

solvent , refined residue with

[shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), N- [3 - [[2 - ( 1 -benzofuran -2 - yl ) - 5 -methyl -1, 3 - oxazole -4 - yl ] methoxy ] phenyl ] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 148 ) (245 mg ) as amorphous . <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>;de 1.90 - 2.12 (2 H, m ), 2.49 (6 H, s ), 3.16 (3 H, s ), 3.27 - 3.50 (2 H, m ), 3.69(1 H, br ), 4.52 (1 H, br ), 5.01 (2 H, s ), 6.29 - 6.45 (3 H, m ), 7.13 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.28 - 7.42 (2 H, m ), 7.56 -7.67 (3 H, m ), 8.02 (1 H, s ).IR (KBr ) 159,915,591,518,144,311,921,163,752,739 cm<sup>-1</sup>. ]

【0175】

## Working Example 149

## (Production of compound 149 )

3 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino phenol (119 mg , 0.56mmol), 4 - (chloromethyl ) - 2 - (5 -methyl chain -2 - yl ) - 1 and 3 -oxazole (141 mg ) and mixing the potassium carbonate (122 mg ) to DMF (5.0 ml ), 19 hours it agitated with 70 deg C. Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ),water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ). organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate . Under vacuum , it removed solvent , refined residue with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), 2 and 8 -dimethyl -N- [3 - [[2 - ( 5 -methyl -2 - thienyl ) - 1 and 3 -oxazole -4 - yl ] methoxy ] phenyl ] - 5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 149 ) (156 mg ) as amorphous . As elemental analysis values C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S\*H<sub>2</sub>O Calcd:C, 61.92;H, 5.85;N, 15.04. Found:C, 61.99;H, 6.10;N, 14.82.<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>;de 1.89 - 2.16 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 2.53 (3 H, s ), 3.17 (3 H, s ), 3.25 - 3.53 (2 H, m ), 3.69 (1 H, br ), 4.53 (1 H, br ), 5.01 (2 H, s ), 6.28 - 6.42 (3 H, m ), 6.77 (1 H, dd, J=3.7, 1.1Hz ), 7.11 (1 H, t, J=8.3Hz ), 7.48 (1 H, t, J=3.8Hz ), 7.63 (1 H, s ), 8.02 (1 H, s ).IR (KBr) 1595, 1561, 1518, 1495, 1439, 1424, 1406, 1194 and 1161, 729 cm<sup>-1</sup>. ]

0MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-2.16(2H,m), 2.49(3H,s), 2.53(3H,s), 3.17(3H,s), 3.25-3.53(2H,m), 3.69(1H,br), 4.53(1H,br), 5.01(2H,s), 6.28-6.42(3H,m), 6.77(1H,dd,J=3.7,1.1Hz), 7.11(1H,t,J=8.3Hz), 7.48(1H,t,J=3.8Hz), 7.63(1H,s), 8.02(1H,s). IR(KBr)1595,1561,1518, 1495,1439,1424,1406,1194,1161,729cm<sup>-1</sup>.]

## 【0176】

## 実施例 150

## (化合物 150 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(510mg、1.34mmol)の THF(15ml)溶液に炭酸カリウム(740mg)及びアセチルブロミド(0.29ml)を加えた。

混合物を室温で 2 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(200 ml)を加えた。

混合物を水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(化合物 150)(439mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-1.98(2H,m), 1.93(3H,s), 2.46(3H,s), 3.04(3H,s), 3.08-3.17(1H,m), 3.33-3.46(1H,m), 5.93(1H,dd,J=8.0,6.4Hz), 6.70(1H,t,J=2.2Hz), 6.79-6.83(2H,m), 6.93-7.00(2H,m), 7.12(1H,ddd,J=8.1,2.0,0.9Hz), 7.23-7.34(2H,m), 7.98(1H,s).

IR(KBr)1661,1593,1557,1485,1472,1426,1406,1385,1325,1306,1221cm<sup>-1</sup>.

## 【0177】

## 実施例 151

## (化合物 151 の製造)&amp;実施例 156(化合物 156

## [0176]

## Working Example 150

## (Production of compound 150 )

N-[3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido potassium carbonate (740 mg ) and acetyl bromide (0.29 ml ) was addedto THF (15 ml ) solution of [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (510 mg , 1.34mmol ).

mixture 2 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (200 ml ) was added.

mixture water (50 ml ) and was washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1 ), N-[3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) acetamide (compound 150 ) (439 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.80 - 1.98 (2 H, m ), 1.93 (3 H, s ), 2.46 (3 H, s ), 3.04 (3 H, s ), 3.08 - 3.17 (1 H, m ), 3.33 - 3.46 (1 H, m ), 5.93 (1 H, dd, J=8.0, 6.4Hz ), 6.70 (1 H, t, J=2.2Hz ), 6.79 - 6.83 (2 H, m ), 6.93 - 7.00 (2 H, m ), 7.12 (1 H, ddd, J=8.1, 2.0, 0.9Hz ), 7.23 - 7.34 (2 H, m ), 7.98 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1661, 1593, 1557, 1485, 1472, 1426, 1406, 1385, 1325, 1306and 1221 cm <sup>-1</sup>.

## [0177]

## Working Example 151

## (Production of compound 151 ) &amp;Working Example 156

の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(390mg、1.06mmol)の THF(20ml)溶液に炭酸カリウム(735mg)及びアセチルプロミド(0.31ml)を加えた。

混合物を室温で 11.5 時間攪拌した。

エタノール(5.0ml)を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた。

混合物を水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルでそれぞれ再結晶を行い、N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド(化合物 151)(68mg)及び N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(化合物 156)(151mg)をそれぞれ無色結晶として得た。

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド

mp163-164 deg C.

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.1H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,64.34;H,5.20;N,13.64.

Found:C,64.57;H,5.21;N,13.28.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.84-1.94(2H,m), 1.94(3H,s), 2.44(3H,s), 3.21(1H,br), 3.42(1H,br), 5.21(1H,brs), 5.97(1H,t,J=6.7Hz), 6.71(1H,s), 6.80-6.84(2H,m), 6.94(1H,t,J=2.1Hz), 6.99(1H,dd,J=8.4,2.2Hz), 7.12(1H,dd,J=8.0,1.0Hz), 7.28(1H,t,J=7.7Hz), 7.31(1H,t,J=7.6Hz), 8.09(1H,s).

IR(KBr)1661,1595,1582,1487,1472,1435,1385,1306,1271,1219cm<sup>-1</sup>.

N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリ

(Production of compound 156 )

N-[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido potassium carbonate (735 mg ) and acetyl bromide (0.31 ml ) was added to the THF (20 ml ) solution of [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (390 mg , 1.06mmol ).

mixture 11.5 hours was agitated with room temperature .

Including ethanol (5.0 ml ), mixture 10 min was agitated with the room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (50 ml ) and was washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1\*10:1 ), furthermore did recrystallization respectively with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N- (8 -acetyl -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] acetamide (compound 151 ) (68 mg ) and N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired the(2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) acetamide (compound 156 ) (151 mg ) respectively as colorless crystal .

N-[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) acetamide

mp163-164deg C.

elemental analysis values  
C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>\*0.1H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 64.34;H, 5.20;N, 13.64.

Found:C, 64.57;H, 5.21;N, 13.28.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.84 - 1.94 (2 H, m ), 1.94 (3 H, s ), 2.44 (3 H, s ), 3.21 (1 H, br ), 3.42 (1 H, br ), 5.21(1 H, brs ), 5.97 (1 H, t, J=6.7Hz ), 6.71 (1 H, s ), 6.80 - 6.84 (2 H, m ), 6.94 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.99 (1 H, dd, J=8.4, 2.2Hz ), 7.12 (1 H, dd, J=8.0, 1.0Hz ), 7.28(1 H, t, J=7.7Hz ), 7.31 (1 H, t, J=7.6Hz ), 8.09 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1661, 1595, 1582, 1487, 1472, 1435, 1385, 1306, 1271 and 1219 cm<sup>-1</sup>.

N- (8 -acetyl -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3

ド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド

mp114-116 deg C.

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·0.1H<sub>2</sub>O と  
して

Calcd:C,63.67;H,5.17;N,12.38.

Found:C,63.43;H,4.97;N,12.64.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81-1.92(1H,m), 1.95(3H,s), 2.06-2.14(1H,m), 2.58(3H,s), 2.61(3H,s), 3.54(1H,ddd,J=13.6,10.0,3.5Hz), 4.01(1H,ddd,J=13.6,6.2,4.1Hz), 5.99(1H,t,J=7.7Hz), 6.63(1H,brs), 6.74(1H,d,J=6.0Hz), 6.81(1H,d,J=7.8Hz), 6.94(1H,t,J=2.1Hz), 6.99(1H,ddd,J=8.4,2.4,0.9Hz), 7.14(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.9Hz), 7.28(1H,t,J=8.1Hz), 7.32(1H,t,J=8.1Hz), 8.51(1H,s).

IR(KBr)1669,1584,1545,1472,1435,1370,1308,1269,1221cm<sup>-1</sup>.

### 【0178】

#### 実施例 152

##### (化合物 152 の製造)

8-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.11g, 14.1mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(9.26g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(267mg)をトルエン(105ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 24 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(300ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(70ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロウ酸ナトリウム(1.77g)及び酢酸(2.5ml)を加えた。

混合物を室温で 11 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた後、0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液(200ml)、水(150ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラム

-d ] pyrimidine -5-yl ) -N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] acetamide

mp114-116deg C.

elemental analysis values

C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>\*0.1H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 63.67; H, 5.17; N, 12.38.

Found:C, 63.43; H, 4.97; N, 12.64.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.81 - 1.92 (1 H, m ), 1.95 (3 H, s ), 2.06 - 2.14 (1 H, m ), 2.58 (3 H, s ), 2.61(3 H, s ), 3.54 (1 H, ddd, J=13.6, 10.0, 3.5Hz ), 4.01 (1 H, ddd, J=13.6, 6.2, 4.1Hz ), 5.99 (1 H, t, J=7.7Hz ), 6.63 (1 H, brs ), 6.74 (1 H, d, J=6.0Hz ), 6.81 (1 H, d, J=7.8Hz ), 6.94 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.99 (1 H, ddd, J=8.4, 2.4, 0.9Hz ), 7.14 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.9Hz ), 7.28 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.32 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.51 (1 H, s ).

IR (KBr) 1669, 1584, 1545, 1472, 1435, 1370, 1308, 1269 and 1221 cm <sup>1</sup>.

### [0178]

#### Working Example 152

##### (Production of compound 152 )

8 - (3 -hydroxypropyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (3.11 g, 14.1mmol ), 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (9.26 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (267 mg ) was mixed to toluene (105 ml ).

mixture 24 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (300 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (30 ml ), the water (30 ml ) and you washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (70 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (1.77 g ) and acetic acid (2.5 ml ) was added.

mixture 11 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (300 ml ), 0.5 rule sodium hydroxide aqueous solution production liquid (200 ml ), water (150 ml ) and it washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with

クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1)で精製し、3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-1-プロパノール(化合物 152)(2.35g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>C  
IN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values  
C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,63.66;H,6.04;N,12.91.

Found:C,63.47;H,6.15;N,12.68.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79(2H,quintet,J=5.3Hz), 1.94-2.16(2H,m), 2.49(3H,s), 3.27-3.54(4H,m), 3.76(2H,t,J=5.3Hz), 3.71-3.79(1H,m), 4.53(1H,q,J=4.4Hz), 5.12(1H,t-like), 6.34-6.48(3H,m), 6.92(1H,ddd,J=8.3,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.2Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.9,2.0,1.1Hz), 7.17(1H,t,J=7.7Hz), 7.25(1H,t,J=7.9Hz), 8.06(1H,s).

IR(KBr)1593,1557,1520,1489,1472,1431,1223,152cm<sup>-1</sup>.

### 【0179】

#### 実施例 153

##### (化合物 153 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(244mg、0.57mmol)、2-モルホリノエチルアミン(112mg)、WSC(165mg)及び 1-ヒドロキシ-1-ベンゾトリアゾールー水和物(132mg)を DMF(10ml)に混合させ、室温で 15 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド(化合物 153)(243mg)を無色結晶として得た。

mp161-162 deg C.

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> として

[shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 \*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1\*10:1 ), 3 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] - 1 -propanol it acquired (compound 152 ) (2.35 g ) as amorphous .

Calcd:C, 63.66;H, 6.04;N, 12.91.

Found:C, 63.47;H, 6.15;N, 12.68.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.79 (2 H, quintet, J=5.3Hz ), 1.94 - 2.16 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.27 - 3.54 (4 H, m ), 3.76 (2 H, t, J=5.3Hz ), 3.71 - 3.79 (1 H, m ), 4.53 (1 H, q, J=4.4Hz ), 5.12 (1 H, t-like ), 6.34 - 6.48 (3 H, m ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.3, 2.4, 0.9Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.2Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=7.9, 2.0, 1.1Hz ), 7.17 (1 H, t, J=7.7Hz ), 7.25 (1 H, t, J=7.9Hz ), 8.06 (1 H, s ).

IR (KBr) 1593, 1557, 1520, 1489, 1472, 1431, 1223 and 1152 cm <sup>-1</sup>.

### [0179]

#### Working Example 153

##### (Production of compound 153 )

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (244 mg , 0.57mmol ), 2 -morpholino ethylamine (112 mg ), mixing WSC (165 mg ) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (132 mg ) to DMF (10 ml ), 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ), water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate ), furthermore did recrystallization from ethylacetate , 2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- it acquired (2 -morpholino ethyl ) acetamide (compound 153 ) (243 mg ) as colorless crystal .

mp161-162deg C.

elemental analysis values

C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>  
doing

Calcd:C,62.62;H,6.19;N,15.65.

Found:C,62.56;H,6.11;N,15.59.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.99-2.17(2H,m), 2.37-2.46(6H,m), 2.49(3H,s), 3.32-3.67(8H,m), 3.86(1H,t,J=6.4Hz), 4.20(1H,d,J=15.4Hz), 4.33(1H,d,J=15.6Hz), 4.56(1H,br), 6.34-6.47(3H, m), 6.71(1H,br), 6.91(1H,ddd,J=8.0,3.2,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.0Hz), 7.04-7.08(1H,m), 7.17(1H,t,J=7.9Hz), 7.25(1H,t,J=7.9Hz), 8.13(1H,s).

IR(KBr)1669,1586,1559,1516,1489,1472,1429,1337,1267,1223,1150,1117cm<sup>-1</sup>.

### 【0180】

#### 実施例 154

##### (化合物 154 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(250mg、0.59mmol)、N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)アミン(113mg)、WSC(168mg)及び1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物(135mg)をDMF(10ml)に混合させ、室温で15時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2)で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)アセトアミド(化合物 154)(233mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN

<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values

C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,62.98;H,6.74;N,15.19.

Found:C,62.63;H,6.73;N,14.97.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>)syn 体及び anti 体の混合物 δ 1.64-1.80(4H,m), 2.00-2.12(4H,m), 2.28and2.30(3H,s), 2.42and2.44(3H,s), 2.86and2.97(3H,s), 2.86-2.97(2H,br), 3.31-3.38(1H,m), 3.61-3.65(1H,m), 4.04-4.29(2H,m), 4.44(1H,br), 4.56(1H,m), 4.66-4.74(1H,m), 6.34-6.37(2H, m), 6.46(1H,d,J=7.8Hz), 6.89-6.94(1H,m), 7.01-7.07(2H,m), 7.15(1H,t,J=9.2Hz), 7.24(1H,t,J=

Calcd:C, 62.62;H, 6.19;N, 15.65.

Found:C, 62.56;H, 6.11;N, 15.59.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.99 - 2.17 (2 H, m ), 2.37 - 2.46 (6 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.32 - 3.67 (8 H, m ), 3.86 (1 H, t, J=6.4Hz ), 4.20 (1 H, d, J=15.4Hz ), 4.33 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.56 (1 H, br ), 6.34 - 6.47 (3 H, m ), 6.71 (1 H, br ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.0, 3.2, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.0Hz ), 7.04 - 7.08 (1 H, m ), 7.17 (1 H, t, J=7.9Hz ), 7.25 (1 H, t, J=7.9Hz ), 8.13 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1669, 1586, 1559, 1516, 1489, 1472, 1429, 1337, 1267, 1223, 1150 and 1117 cm <sup>-1</sup>.

### 【0180】

#### Working Example 154

##### (Production of compound 154 )

2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] acetic acid ( 250 mg , 0.59mmol ), N- methyl -N- ( 1 -methyl -4- bipyridinyl ) amine ( 113 mg ), mixing WSC ( 168 mg ) and 1-hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate ( 135 mg ) to DMF ( 10 ml ), 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ),water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2 ), 2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] -N- methyl -N- it acquired ( 1 -methyl -4- bipyridinyl ) acetamide (compound 154 ) (233 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 62.98;H, 6.74;N, 15.19.

Found:C, 62.63;H, 6.73;N, 14.97.

mixture ;de 1.64 of <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) syn body and anti body - 1.80 (4 H, m ), 2.00 -2.12 (4 H, m ), 2.28 and 2.30 (3 H, s ), 2.42 and 2.44 (3 H, s ), 2.86 and 2.97 (3 H, s ), 2.86 - 2.97 (2 H, br ), 3.31 - 3.38 (1 H, m ), 3.61 - 3.65 (1 H, m ), 4.04 - 4.29 (2 H, m ), 4.44 (1 H, br ), 4.56 (1 H, m ), 4.66- 4.74 (1 H, m ), 6.34 - 6.37 (2 H, m ), 6.46 (1 H, d, J=7.8Hz ), 6.89 - 6.94 (1 H, m ), 7.01 - 7.07 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=9.2Hz ), 7.24 (1

7.8Hz), 8.07(1H,s).

IR(KBr)1645,1593,1557,1512,1472,1427,1223,150cm<sup>-1</sup>.

### 【0181】

#### 実施例 155

##### (化合物 155 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(209mg、0.49mmol)、4-モルホリノブチルアミン(490mg)、WSC(189mg)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール一水和物(151mg)を DMF(10ml)に混合させ、室温で 15 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1 ついで酢酸エチル:エタノール=20:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=20:2:2)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(4-モルホリノブチル)アセトアミド(化合物 155)(119mg)を無色結晶として得た。

mp156-158 deg C.

元素分析値 C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>として

Calcd:C,63.76;H,6.60;N,14.87.

Found:C,63.51;H,6.58;N,14.79.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.54(4H,m), 2.01-2.13(2H,m), 2.33(2H,br), 2.41(4H,t,J=4.6Hz), 2.48(3H,s), 3.28(2H,q-like), 3.48(1H,br), 3.58-3.63(1H,m), 3.70(4H,t,J=4.6Hz), 3.91(1H,t,J=5.8Hz), 4.17(1H,d,J=15.8Hz), 4.26(1H,d,J=15.4Hz), 4.56(1H,br), 6.36-6.47(3H,m), 6.62(1H,t-like), 6.92(1H,d,J=7.8Hz), 7.01-7.08(2H,m), 7.17(1H,t,J=8.2Hz), 7.25(1H,t,J=8.4Hz), 8.18(1H,s).

IR(KBr)1669,1586,1559,1520,1489,1472,1435,1223,1150,1115cm<sup>-1</sup>.

### 【0182】

H, t, J=7.8Hz ), 8.07 ( 1 H, s ).

IR (KBr ) 1645, 1593, 1557, 1512, 1472, 1427, 1223 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

### [0181]

#### Working Example 155

##### (Production of compound 155 )

2 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (209 mg , 0.49mmol ), 4 -morpholino butylamine (490 mg ), mixing WSC (189 mg ) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (151 mg ) to DMF (10 ml ), 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ),water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =2:1\*1:one it is, with ethylacetate :ethanol =20:1\*ethylacetate :ethanol :triethylamine =20:2:1 ), furthermore did recrystallization from ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 2 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N -itacquired (4 -morpholino butyl ) acetamide (compound 155 ) (119 mg ) as colorless crystal .

mp156-158deg C.

elemental analysis values

C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> doing

Calcd:C, 63.76;H, 6.60;N, 14.87.

Found:C, 63.51;H, 6.58;N, 14.79.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 1.50 - 1.54 (4 H, m ), 2.01 - 2.13 (2 H, m ), 2.33 (2 H, br ), 2.41 (4 H, t, J=4.6Hz ), 2.48(3 H, s ), 3.28 (2 H, q-like ), 3.48 (1 H, br ), 3.58 - 3.63 (1 H, m ), 3.70 (4 H, t, J=4.6Hz ), 3.91 (1 H, t, J=5.8Hz ), 4.17 (1 H, d, J=15.8Hz ), 4.26(1 H, d, J=15.4Hz ), 4.56 (1 H, br ), 6.36 - 6.47 (3 H, m ), 6.62 (1 H, t-like ), 6.92 (1 H, d, J=7.8Hz ), 7.01 - 7.08 (2 H, m ), 7.17 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.4Hz ), 8.18 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1669, 1586, 1559, 1520, 1489, 1472, 1435, 1223, 1150 and 1115 cm <sup>-1</sup>.

### [0182]

## 実施例 157

## (化合物 157 の製造)

3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-1-プロパノール(412mg、0.97mmol)をジクロロメタン(10ml)に溶解させ、デス-マーチン試薬(617mg)を加えた。

混合物を室温で 6 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を 0.2M チオ硫酸ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピルアルデヒド(58mg)を粗アモルファスとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピルアルデヒド(50mg、0.12mmol)を 1,2-ジクロロエタン(2.0ml)に溶解させ、1-アセチルピペラジン(23mg)を加えた。

混合物を室温で 3 分間攪拌した。

トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(75mg)及び酢酸(1 滴)を加えた。

混合物を室温で 2 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(30ml)を加えた。

混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)及び飽和食塩水(10ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:3)で精製し、N-[8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 157)(20mg)をアモルファスとして得た。

## Working Example 157

## (Production of compound 157 )

3 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] - 1 -propanol melting (412 mg , 0.97mmol ) in dichloromethane (10 ml ), it added Dess-Martin reagent (617 mg ).

mixture 6 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture 0.2 Msodium thiosulfate aqueous solution (50 ml ), water (50 ml ) and was washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1 ), 3 - it acquired [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] propyl aldehyde (58 mg ) roughly as amorphous .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

3 - 1 and 2 -dichloroethane melting [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] propyl aldehyde (50 mg , 0.1 2mmol ) in (2.0 ml ), 1 -acetyl piperazine itadded (23 mg ).

mixture 3 min was agitated with room temperature .

triacetoxy hydro sodium borate (75 mg ) and acetic acid (1 drop ) was added.

mixture 2 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (30 ml ) was added.

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), water (10 ml ) and was washed with saturated saline (10 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:3 ), N- [8 - [3 - (4 -acetyl -1 - piperazinyl ) propyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] -N- it acquired [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] amine (compound 157 ) (20 mg ) as amorphous .

元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>CIN  
·O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,62.97;H,6.74;N,15.19.

Found:C,63.14;H,6.71;N,15.02.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78-2.09(4H,m), 2.09(3H,s), 2.38-2.48(6H,m), 2.45(3H,s), 3.31-3.71(9H,m), 4.50(1H,br), 6.33-6.47(3H,m), 6.89-6.94(1H,m), 7.00-7.07(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.03(1H,s).

IR(KBr)1634,1593,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1150,999,731cm<sup>-1</sup>.

### 【0183】

#### 実施例 158

##### (化合物 158 の製造)

8-[3-[4-(2-フロイル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(98mg、0.26mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(336mg)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(5.0mg)をトルエン(5.0ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 22 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(2.5ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(32mg)及び酢酸(0.08ml)を加えた。

混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(50ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[3-[4-(2-フロイル)-1-ピペラジニル]プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 158)を得た。

elemental analysis values  
C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

doing

Calcd:C, 62.97; H, 6.74; N, 15.19.

Found:C, 63.14; H, 6.71; N, 15.02.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.78 - 2.09 (4 H, m ), 2.09 (3 H, s ), 2.38 - 2.48 (6 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.31 - 3.71 (9 H, m ), 4.50 (1 H, br ), 6.33 - 6.47 (3 H, m ), 6.89 - 6.94 (1 H, m ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.16 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.4Hz ), 8.03 (1 H, s ).

IR (KBr)

163,415,931,557,151,414,891,472,142,912,231,150,999,731 cm <sup>-1</sup>.

[0183].

Working Example 158

(Production of compound 158 )

8 - [3 - [ 4 - ( 2 -furoyl ) piperazine -1- yl ] propyl ] - 2 -methyl -7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (98 mg , 0.26mmol ), 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) aniline (336 mg ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (5.0 mg ) was mixed to toluene (5.0 ml ).

mixture 22 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (150 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (2.5 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (32 mg ) and acetic acid (0.08 ml ) was added.

mixture 3.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (50 ml ),1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (30 ml ), water (20 ml ) and it washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate ), N-[3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - [3 - [ 4 - ( 2 -furoyl ) - 1 -piperazinyl ] propyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 158 ) (86 mg ) as amorphous .

物 158)(86mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83(2H,quintet,J=7.4Hz), 1.89-1.97(1H,m), 2.02-2.13(1H,m), 2.43(2H,t,J=7.5Hz), 2.45(3H,s), 2.52(4H,t,J=4.8Hz), 3.32-3.39(1H,m), 3.45-3.53(1H,m), 3.69(2H,t,J=7.2Hz), 3.82(5H,br), 4.49(1H,brs), 6.34-6.38(2H,m), 6.43-6.49(2H,m), 6.91(1H,dd,J=8.3,2.3Hz), 6.99-7.07(3H,m), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 7.48(1H,s), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1429,1296,1269,1223,1150,733cm<sup>-1</sup>.

#### 【0184】

#### 実施例 159

##### (化合物 159 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(1-ピペラジニル)アセトアミド(560mg、1.14mmol)のTHF 溶液(12ml)にボラン-THF 錫体(1.02M、1.67ml)を加えた。

混合物を 65 deg C で 6 時間攪拌した。

濃塩酸(2.5ml)を 0 deg C で徐々に加えた後、その混合物を 65 deg C で 30 分間攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水(15ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(100ml 及び 30ml × 5)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 159)(438mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85-1.98(1H,m), 2.06-2.17(1H,m), 2.45(3H,s), 2.54-2.60(6H,m), 2.87(4H,t,J=5.0Hz), 3.31-3.59(3H,m), 3.82-3.92(2H,m), 4.49(1H,br), 6.32-6.47(3H,m), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.3,1.0Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.01(1H,s), NH は同定していない。

IR(KBr)1586,1557,1516,1489,1472,1431,1337,1223,1150,1053,999cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.83 ( 2 H, quintet, J=7.4Hz ), 1.89 - 1.97 ( 1 H, m ), 2.02 - 2.13 ( 1 H, m ), 2.43 ( 2 H, t, J=7.5Hz ), 2.45(3 H, s ), 2.52 ( 4 H, t, J=4.8Hz ), 3.32 - 3.39 ( 1 H, m ), 3.45 - 3.53 ( 1 H, m ), 3.69 ( 2 H, t, J=7.2Hz ), 3.82 ( 5 H, br ), 4.49(1 H, brs ), 6.34 - 6.38 ( 2 H, m ), 6.43 - 6.49 ( 2 H, m ), 6.91 ( 1 H, dd, J=8.3, 2.3Hz ), 6.99 - 7.07 ( 3 H, m ), 7.16 ( 1 H, t, J=8.0Hz ), 7.24 ( 1 H, t, J=7.8Hz ), 7.48 ( 1 H, s ), 8.02 ( 1 H, s ).

IR (KBr )

1,593,155,715,141,489,147,214,291,296,126,912,231,150,733 cm <sup>-1</sup>.

#### [0184]

#### Working Example 159

##### (Production of compound 159 )

2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] -N-borane -THF complex ( 1.02 M, 16.7ml ) was added to THF solution ( 12 ml ) of ( 1 -piperazinyl ) acetamide ( 560 mg , 1.14mmol ).

mixture 6 hours was agitated with 65 deg C.

concentrated hydrochloric acid ( 2.5 ml ) after adding gradually with 0 deg C, mixture 30 min was agitated with 65 deg C.

It neutralized with saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution , added water ( 15 ml ).

mixture was extracted with ethylacetate ( 100 ml and 30 ml X 5 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1 ), N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [ 2 - ( 1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ( compound 159 ) ( 438 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.85 - 1.98 ( 1 H, m ), 2.06 - 2.17 ( 1 H, m ), 2.45 ( 3 H, s ), 2.54 - 2.60 ( 6 H, m ), 2.87 ( 4 H, t, J=5.0Hz ), 3.31 - 3.59 ( 3 H, m ), 3.82 - 3.92 ( 2 H, m ), 4.49 ( 1 H, br ), 6.32 - 6.47 ( 3 H, m ), 6.91 ( 1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 1.0Hz ), 7.00 - 7.08 ( 2 H, m ), 7.16 ( 1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 ( 1 H, t, J=8.4Hz ), 8.01 ( 1 H, s ), NH has not done identification .

IR (KBr )

1,586,155,715,161,489,147,214,311,337,122,311,501,053,999

223,1150,1053,999cm<sup>-1</sup>.

**[0185]**

**実施例 160**

(化合物 160 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(180mg、0.38mmol)を THF(5.0ml)に溶解させ、トリエチルアミン(0.13ml)を加えた後、アセチルクロリド(0.029ml)を0 deg Cで加えた。

混合物を0 deg Cで30分間攪拌した。

エタノール(0.5ml)を0 deg Cで加え、5分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(20ml)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、N-[8-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 160)(88mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.87-2.17(2H,m), 2.08(3H,s), 2.45(3H,s), 2.51(4H,t,J=5.3Hz), 2.60(2H,t,J=6.8Hz), 3.31-3.48(4H,m), 3.51-3.60(2H,m), 3.63-3.91(3H,m), 4.50(1H,br), 6.32-6.47(3H,m), 6.91(1H,ddd,J=8.1,2.2,1.1Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.2Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.03(1H,s).

IR(KBr)1634,1593,1557,1514,1489,1472,1429,1252,1223,1148,999,731cm<sup>-1</sup>.

**[0186]**

**実施例 161**

(化合物 161 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(254mg、0.53mmol)を THF(5.0ml)に溶解させた後、エチルイソシア

cm <sup>-1</sup>.

**[0185]**

**Working Example 160**

(Production of compound 160 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 2 - ( 1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido melting [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ( 180 mg , 0.38mmol ) in THF ( 5.0 ml ), after adding triethylamine ( 0.13 ml ), it added acetyl chloride ( 0.029 ml )with 0 deg C.

mixture 30 min was agitated with 0 deg C.

It added ethanol ( 0.5 ml ) with 0 deg C, 5 min agitated.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

water layer was extracted with ethylacetate (20 ml ).

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate ), N- [ 8 - [ 2 - ( 4 -acetyl -1 - piperazinyl ) ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] -N- it acquired [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amine (compound 160 ) (88 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>)δ;de  
1.87 - 2.17 (2 H, m ), 2.08 (3 H, s ), 2.45 (3 H, s ), 2.51 (4 H, t, J=5.3Hz ), 2.60 (2 H, t, J=6.8Hz ), 3.31- 3.48 (4 H, m ), 3.51 - 3.60 (2 H, m ), 3.63 - 3.91 (3 H, m ), 4.50 (1 H, br ), 6.32 - 6.47 (3 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1, 2.2, 1.1Hz ), 7.00 - 7.08 (2 H, m ), 7.16 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.03 (1 H, s ).

**IR (KBr)**

1,634,159,315,571,514,148,914,721,429,125,212,231,148,999,731 cm <sup>-1</sup>.

**[0186]**

**Working Example 161**

(Production of compound 161 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 2 - ( 1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ( 254 mg , 0.53mmol )after melting, ethyl isocyanate ( 0.046 ml ) was added to THF ( 5.0

ナート(0.046ml)を加えた。

混合物を室温で1.5時間攪拌した。

メタノール(0.20ml)を加え、10分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-N-エチル-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物161)(188mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14(3H,t,J=7.3Hz), 1.91-1.97(1H,m), 2.08-2.17(1H,m), 2.45(3H,s), 2.52(4H,t,J=5.0Hz), 2.59(2H,t,J=6.6Hz), 3.20-3.57(8H,m), 3.74-3.93(3H,m), 4.40(1H,br), 4.50(1H,br), 6.33-6.47(3H,m), 6.91(1H,ddd,J=8.1, 2.2, 1.1Hz), 7.00-7.09(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.6Hz), 7.24(1H,t,J=7.9Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1601,1557,1539,1489,1472,1431,1256,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

#### [0187]

#### 実施例 162

##### (化合物162の製造)

4-[2-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)エチル]-1-ピペラジンカルボン酸tブチル(5.05g, 13.4mmol), 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(8.86g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(256mg)をトルエン(75ml)に混合させた。

混合物を125deg Cで24時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(500ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(75ml)、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(75ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(1.69g)及び酢酸(2.8ml)を加えた。

混合物を室温で1時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml×3)、水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

ml).

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature.

Including methanol (0.20 ml), 10 min it agitated.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, refined residue with the [shirikagerukaramukomatogurafii] (basic : hexane : ethylacetate = 2:1\*1:1\*1:2\*ethylacetate), 4-[2-[5-[3-(3-chlorophenoxy)anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]ethyl]-N-ethyl-1-piperazine carboxamide it acquired (compound 161) (188 mg) as amorphous.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub><sub>></sub>);de 1.14 (3 H, t, J=7.3Hz), 1.91 - 1.97 (1 H, m), 2.08 - 2.17 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.52 (4 H, t, J=5.0Hz), 2.59 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.20 - 3.57 (8 H, m), 3.74 - 3.93 (3 H, m), 4.40 (1 H, br), 4.50 (1 H, br), 6.33 - 6.47 (3 H, m), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1, 2.2, 1.1Hz), 7.00 - 7.09 (2 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.6Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.9Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr) 1601, 1557, 1539, 1489, 1472, 1431, 1256, 1223 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

#### [0187]

#### Working Example 162

##### (Production of compound 162)

4-[2-(2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl)ethyl]-1-piperazine carboxylic acid t-butyl (5.05 g, 13.4mmol), 3-(3-chlorophenoxy)aniline (8.86 g) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (256 mg) was mixed to toluene (75 ml).

mixture 24 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (500 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (75 ml), the water (75 ml) and you washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent was removed under vacuum, residue was melted in the methanol (75 ml).

cyano tri hydro sodium borate (1.69 g) and acetic acid (2.8 ml) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (500 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml X 3), water (100 ml) and it washed with saturated saline (75 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物 162)(5.71g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>・0.5H<sub>2</sub>Oとして

Calcd:C,63.31;H,6.85;N,14.29.

Found:C,63.06;H,6.93;N,14.26.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 1.93-2.12(2H,m), 2.46(3H,s), 2.48(4H,t,J=5.2Hz), 2.58(2H,t,J=6.6Hz), 3.39(4H,t,J=5.2Hz), 3.36-3.57(2H,m), 3.68-3.91(3H,m), 4.51(1H,br), 6.33-6.46(3H,m), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.4,1.0Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.6Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.03(1H,s).

IR(KBr)1699,1593,1557,1520,1472,1427,1248,1225,1173,1148cm<sup>-1</sup>.

#### 【0188】

#### 実施例 163

##### (化合物 163 の製造)

N-[8-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(143mg、0.27mmol)を DMF(2.5ml)に溶解させ、水素化ナトリウム(60%:24mg)を 0 deg C で加えた。

混合物を 0 deg C で 10 分間攪拌した。

臭化アセチル(44 μl)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 3 日間攪拌した。

エタノール(2.0ml)を加え、室温で 30 分間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(50ml)を加えた。

混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate :ethanol =20:1 ), 4 - [2 - [5 - [3 - (3-chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] ethyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 162 ) (5.71 g ) as amorphous .

elemental analysis values C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>\*0.5H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 63.31 ;H, 6.85;N, 14.29.

Found:C, 63.06;H, 6.93;N, 14.26.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 1.46 (9 H, s ), 1.93 - 2.12 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.48 (4 H, t, J=5.2Hz ), 2.58 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.39(4 H, t, J=5.2Hz ), 3.36 - 3.57 (2 H, m ), 3.68 - 3.91 (3 H, m ), 4.51 (1 H, br ), 6.33 - 6.46 (3 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.4, 1.0Hz ), 7.00 - 7.08 (2 H, m ), 7.16 (1 H, t, J=8.6Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.03 (1 H, s ).

IR (KBr) 1699, 1593, 1557, 1520, 1472, 1427, 1248, 1225, 1173 and 1148 cm <sup>-1</sup>.

#### [0188]

#### Working Example 163

##### (Production of compound 163 )

N- [8 - [2 - (4 - acetyl -1- piperazinyl ) ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] -N-melting [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] amine (143 mg , 0.27mmol ) in DMF (2.5 ml ), it added sodium hydride (60%: 24 mg ) with 0 deg C.

mixture 10 min was agitated with 0 deg C.

acetyl bromide (44;μl) was added with 0 deg C.

mixture 3 -day period was agitated with room temperature .

Including ethanol (2.0 ml ), 30 min it agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (50 ml ) was added.

mixture saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), water (20 ml ) and was washed with the saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate

チル=1.2→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、N-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド(化合物 163)(133mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClN  
O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values  
C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>\*<sub>2</sub>

doing

Calcd:C,62.01;H,6.42;N,14.46.

Found:C,61.88;H,6.43;N,14.18.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81-1.94(2H,m), 1.94(3H,s), 2.08(3H,s), 2.43(3H,s), 2.43-2.51(6 H,m), 3.14-3.26(1H,m), 3.38-3.56(6H,m), 3.76-3.90(1H,m), 5.91(1H,t,J=6.8Hz), 6.72(1H,s), 6.80-6.84(2H,m), 6.91-7.00(2H,m), 7.10-7.15(1H, m), 7.23-7.34(2H,m), 7.98(1H,s).

IR(KBr)1653,1593,1553,147  
2,1429,1360,1304,1271,125  
0,1219,999,920,731cm<sup>-1</sup>.

IR  
(KBr) 1,653,159,315,531,472,142,913,601,304,127,112,501,219,999,920,731,1593,  
1553, 1472, 1429, 1360, 1304, 1271, 1250, 1219, 999, 920 and 731 cm  
<sup>-1</sup>.

=1:2\*ethylacetate :ethanol =20:1 ), N- [8 - [2 - (4 -acetyl -1 -  
piperazinyl ) ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 -  
and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] -N- it acquired [3 - (3 -  
chlorophenoxy ) phenyl ] acetamide (compound 163 )(133  
mg ) as amorphous .

Calcd:C, 62.01;H, 6.42;N, 14.46.

Found:C, 61.88;H, 6.43;N, 14.18.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de  
1.81 - 1.94 (2 H, m ), 1.94 (3 H, s ), 2.08 (3 H, s ), 2.43 (3 H, s ), 2.43 - 2.51(6 H, m ), 3.14 - 3.26 (1 H, m ), 3.38 - 3.56 (6 H, m ), 3.76 - 3.90 (1 H, m ), 5.91 (1 H, t, J=6.8Hz ), 6.72 (1 H, s ), 6.80 - 6.84 (2 H, m ), 6.91 - 7.00 (2 H, m ), 7.10 - 7.15 (1 H, m ), 7.23 - 7.34 (2 H, m ), 7.98(1 H, s ).

### [0189]

#### 実施例 164

##### (化合物 164 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2 -(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(368mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(610mg)を加えた。

混合物を室温で 10 分間攪拌した。

シンナモイルクロリド(108mg)を加えた。

混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。

エタノール(1.0ml)を加えた後、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(75ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 164)(263mg)をアモルファスとして得た。

### [0189]

#### Working Example 164

##### (Production of compound 164 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension doing[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (368 mg ) in THF (10 ml ), it added potassium carbonate (610 mg ).

mixture 10 min was agitated with room temperature .

cinnamoyl chloride (108 mg ) was added.

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

After adding ethanol (1.0 ml ), under vacuum , it concentrated, added the ethylacetate (75 ml ).

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1 ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [2 - [4 - [(E) - 3 -phenyl -2 -propenoyl ] - 1 -piperazinyl ] ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 164 ) (263 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-1.98(1H,m), 2.07-2.17(1H,m), 2.47(3H,s), 2.56-2.65(6H,m), 3.37-3.41(1H,m), 3.49-3.88(8H,m), 4.51(1H,br s), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.38(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.45(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.87(1H,d,J=15.6Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.1,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 7.35-7.41(3H,m), 7.51-7.54(2H,m), 7.67(1H,d,J=15.6Hz), 8.04(1H,s).

IR(KBr)1645,1595,1557,1514,1489,1472,1431,1223,1148,999,764,733cm<sup>-1</sup>.

### 【0190】

#### 実施例 165

##### (化合物 165 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(347mg)を水(6.0ml)及び THF(6.0ml)に溶解させ、炭酸カリウム(576mg)を加えた。

クロロギ酸エチル(80 μl)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

エタノール(1.0ml)を加え、10 分間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(75 ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-1-ピペラジンカルボン酸エチル(化合物 165)(263mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.88-1.96(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.46(3H,s), 2.50(4H,br), 2.59(2H,t,J=6.6Hz), 3.35-3.55(6H,m), 3.67-3.89(3H,m), 4.13(2H,q,J=7.1Hz), 4.50(1H,brs), 6.33-6.38(2H,m), 6.44(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.91(1H,dd,J=8.2,2.7Hz), 7.01(1H,t,J=1.8Hz), 7.06(1H,dt,J=8.1,1.0Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 8.03(1H,s).

IR(KBr)1696,1593,1557,1472,1431,1246,1225,1

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.90 - 1.98 (1 H, m ), 2.07 - 2.17 (1 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 2.56 - 2.65 (6 H, m ), 3.37 - 3.41 (1 H, m ), 3.49 - 3.88 (8 H, m ), 4.51 (1 H, brs ), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz ), 6.87 (1 H, d, J=15.6Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.8Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.1, 2.0, 0.8Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.35 - 7.41 (3 H, m ), 7.51 - 7.54 (2 H, m ), 7.67 (1 H, d, J=15.6Hz ), 8.04 (1 H, s ).

IR (KBr )

164,515,951,557,151,414,891,472,143,112,231,148,999,764,733 cm <sup>-1</sup>.

### [0190]

#### Working Example 165

##### (Production of compound 165 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido water (6.0 ml ) and melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (347 mg ) in THF (6.0 ml ), it added potassium carbonate (576 mg ).

ethyl chloroformate (80;mu l ) was added with 0 deg C.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Including ethanol (1.0 ml ), 10 min it agitated.

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (75 ml ) was added.

mixture water (3.0 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1 ), 4 - [ 2 - [ 5 - [ 3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] ethyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid ethyl it acquired (compound 165 ) (263 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.88 - 1.96 (1 H, m ), 2.05 - 2.13 (1 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.50(4 H, br ), 2.59 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.35 - 3.55 (6 H, m ), 3.67 - 3.89 (3 H, m ), 4.13 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.50 (1 H, brs ), 6.33 - 6.38 (2 H, m ), 6.44 (1 H, dd, J=7.8, 2.1Hz ), 6.91 (1 H, dd, J=8.2, 2.7Hz ), 7.01 (1 H, t, J=1.8Hz ), 7.06 (1 H, dt, J=8.1, 1.0Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz ), 8.03(1 H, s ).

IR (KBr ) 1696, 1593, 1557, 1472, 1431, 1246, 1225 and

150cm<sup>-1</sup>.

【0191】

### 実施例 166

#### (化合物 166 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(368mg)、4-クロロシンナミル酸(129mg)、炭酸カリウム(66.7mg)、WSC(247mg)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール一水和物(197mg)を DMF(12ml)に混合させ、室温で 12 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml × 2)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(30ml)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→1:2)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[2-[4-[(E)-3-(4-クロロフェニル)-2-プロペノイル]-1-ピペラジニル]エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 166)(285mg)をアモルファスとして得た。

元素 elemental analysis values

分析 C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>\*1.5H<sub>2</sub>O  
値 C<sub>35</sub> doing

H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>

N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·

1.5 H<sub>2</sub>

O とし

て

Calcd:C,62.68;H,5.86;N,12.53.

Found:C,62.89;H,6.15;N,12.17.<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-1.97(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.46(3H,s), 2.58-2.65(6H,m), 3.36-3.40(1H,m), 3.49-3.90(8H,m), 4.51(1H,brs), 6.336-6.343(1H,m), 6.38(1H,d,J=7.8Hz), 6.44(1H,d,J=7.8Hz), 6.84(1H,d,J=15.3Hz), 6.91(1H,dd,J=8.1,2.4Hz), 7.00(1H,t,J=2.0Hz), 7.05(1H,d,J=7.5Hz), 7.16(1H,t,J=8.3Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 7.35(2H,d,J=8.4Hz), 7.45(2H,d,J=8.7Hz), 7.62(1H,d,J=5.6Hz), 8.04(1H,s).

IR(KBr)1645,1593,1557,1510,1491,1472,1431,1223,1148,733cm<sup>-1</sup>.

1150 cm <sup>-1</sup>.

【0191】

### Working Example 166

#### (Production of compound 166 )

N- [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [ 2 - ( 1 - piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amino 4acetate (368 mg ), 4-chloro cinnamyl acid (129 mg ), potassium carbonate (667 mg ), mixing WSC (247 mg ) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (197 mg ) to DMF (12 ml ), 12 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ),water (50 ml X 2 ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

water layer was extracted with ethylacetate (30 ml ).

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirakagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*1:2 ), N- [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - [ 2 - [ ( E ) - 3 - ( 4 - chlorophenyl ) - 2 -propenoyl ] - 1 -piperazinyl ] ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 166 ) (285 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 62.68;H, 5.86;N, 12.53.

Found:C, 62.89;H, 6.15;N, 12.17.<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.90 - 1.97 (1 H, m ), 2.05 - 2.14 (1 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.58 - 2.65 (6 H, m ), 3.36 - 3.40 (1 H, m ), 3.49 - 3.90 (8 H, m ), 4.51 (1 H, brs ), 6.336 - 6.343 (1 H, m ), 6.38 (1 H, d, J=7.8Hz ), 6.44 (1 H, d, J=7.8Hz ), 6.84 (1 H, d, J=15.3Hz ), 6.91 (1 H, dd, J=8.1, 2.4Hz ), 7.00 (1 H, t, J=2.0Hz ), 7.05 (1 H, d, J=7.5Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.3Hz ), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.35 (2 H, d, J=8.4Hz ), 7.45 (2 H, d, J=8.7Hz ), 7.62 (1 H, d, J=15.6Hz ), 8.04 (1 H, s ).

IR (KBr)

164,515,931,557,151,014,911,472,143,112,231,148,733 cm

~~~~~ 1 / / ~~~~

## 【0192】

## 実施例 167

## (化合物 167 の製造)

4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(2.58 g, 4.45mmol)を酢酸エチル(22ml)に溶解させ、4規定塩酸-酢酸エチル(22ml)を加えた。

混合物を室温で 14 時間攪拌した。

析出した結晶を濾取し、乾燥し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩 3 水和物(化合物 167)(2.87g)を淡黄色固体として得た。

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O·4HCl·3H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,46.00;H,6.09;N,12.38.

Found:C,45.71;H,6.04;N,12.28.

## 【0193】

## 実施例 168

## (化合物 168 の製造)

N-[8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(125mg, 0.23mmol)をトルエン(5.0ml)に溶解させ、無水酢酸(0.22ml)を加えた。

混合物を 125 deg C で 60 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(50ml)を加えた。

混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル)で精製し、N-[8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド(化合物 168)(110mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.69(2H,quintet,J=7.2Hz), 1.79-2.01(2H,m), 1.94(3H,s), 2.08(3H,

<sup>-1</sup>.

## [0192]

## Working Example 167

## (Production of compound 167 )

4 - [ 2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] ethyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl melting ( 2.58 g, 4.45mmol ) in ethylacetate ( 22 ml ), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate ( 22 ml ).

mixture 14 hours was agitated with room temperature .

It filtered crystal which it precipitated, dried, N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 2 - ( 1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amino 4acetate trihydrate (compound 167 ) (2.87 g ) as the pale yellow solid .

elemental analysis values C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O\*<sub>4</sub>HCl \*3H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 46.00;H, 6.09;N, 12.38.

Found:C, 45.71;H, 6.04;N, 12.28.

## [0193]

## Working Example 168

## (Production of compound 168 )

N- [ 8 - [ 3 - ( 4 - acetyl -1 - piperazinyl ) propyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] -N-melting [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amine ( 125 mg , 0.23mmol ) in toluene ( 5.0 ml ), it added acetic anhydride ( 0.22 ml ).

mixture 60 hours was agitated with 125 deg C.

ethylacetate ( 50 ml ) was added to reaction mixture .

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid ( 20 ml ), water ( 20 ml ) and was washed with saturated saline ( 20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatoguraffi ](basic :hexane :ethylacetate =1:3 \*ethylacetate ), N- [ 8 - [ 3 - ( 4 -acetyl -1 - piperazinyl ) propyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] -N- it acquired [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] acetamide (compound 168 ) (110 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.69 ( 2 H, quintet, J=7.2Hz ), 1.79 - 2.01 ( 2 H, m ), 1.94 ( 3 H,

s), 2.26-2.41(6H,m), 2.43(3H,s), 3.10-3.21(1H, m), 3.36-3.53(4H,m), 3.58-3.72(3H,m), 5.90(1 H,dd,J=8.4,5.2Hz), 6.71(1H,t-like), 6.79-6.84(2 H,m), 6.93(1H,t,J=2.1Hz), 6.98(1H,ddd,J=8.4,2, 4,1.0Hz), 7.12(1H,ddd,J=8.0,2.1,1.0Hz), 7.28(1 H,t,J=8.1Hz), 7.30(1H,t,J=8.1Hz), 7.98(1H,s).

IR(KBr)1653,1593,1553,1485,1472,1427,1373,1306,1271,1221cm<sup>-1</sup>.

#### [0194]

##### 実施例 169

###### (化合物 169 の製造)

4-[3-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.80g、3.04mmol)をメタノール(30ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.38g)及び酢酸(1.0ml)を加えた。

混合物を室温で 12 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(75ml)、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、4-[3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物 169)(1.39g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>ClN  
C<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O として  
doing

Calcd:C,62.89;H,7.09;N,13.75.

Found:C,62.62;H,7.19;N,13.61.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 1.74-2.14(4H,m), 2.38-2.43(6H,m), 2.46(3H,s), 3.32-3.54(2H,m), 3.44(4H,t,J=5.1Hz), 3.67(2H,t,J=7.3Hz), 3.77(1H,d,J=6.6Hz), 4.48(1H,q-like), 6.32-6.47(3H,m), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.0Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.8,1.9,0.9Hz), 7.16(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.3Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1694,1593,1557,1472,1427,1223,1150c

s ), 2.08 (3 H, s ), 2.26 - 2.41(6 H, m ), 2.43 (3 H, s ), 3.10 - 3.21 (1 H, m ), 3.36 - 3.53 (4 H, m ), 3.58 - 3.72 (3 H, m ), 5.90 (1 H, dd, J=8.4, 5.2Hz ), 6.71 (1 H, t-like ), 6.79 - 6.84 (2 H, m ), 6.93 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.98 (1 H, ddd, J=8.4, 2.4, 1.0Hz ), 7.12 (1 H, ddd, J=8.0, 2.1, 1.0Hz ), 7.28 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.30 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.98 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1653, 1593, 1553, 1485, 1472, 1427, 1373, 1306, 1271 and 1221 cm <sup>-1</sup>.

#### [0194]

##### Working Example 169

###### (Production of compound 169 )

4 - [3 - [5 - [[3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] imino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] propyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (1.80 g, 3.04mmol ) was melted in methanol (30 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (0.38 g ) and acetic acid (1.0 ml ) was added.

mixture 12 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (300 ml ),1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (75 ml ), water (75 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:3 \*ethylacetate :ethanol =20:1 ), 4 - [3 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] propyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 169 ) (1.39 g ) as amorphous .

elemental analysis values  
C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>\*H<sub>2</sub>O  
Calcd:C, 62.89;H, 7.09;N, 13.75.

Calcd:C, 62.62;H, 7.19;N, 13.61.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>)δ de 1.46 (9 H, s ), 1.74 - 2.14 (4 H, m ), 2.38 - 2.43 (6 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.32 - 3.54 (2 H, m ), 3.44 (4 H, t, J=5.1Hz ), 3.67 (2 H, t, J=7.3Hz ), 3.77 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.48 (1 H, q-like ), 6.32 - 6.47 (3 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.0Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=7.8, 1.9, 0.9Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.3Hz ), 8.02 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1694, 1593, 1557, 1472, 1427, 1223 and 1150 cm

$\text{m}^{-1}$ .

【0195】

実施例 170

(化合物 170 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(299mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(469mg)を加えた。

混合物を室温で 5 分間攪拌した。

メタンスルホニルクロリド(76  $\mu\text{l}$ )を加えた。

混合物を室温で 15.5 時間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(10 0ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1 ついでヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 170)(119mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S·0.75H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,56.83;H,6.09;N,14.73.

Found:C,56.80;H,6.21;N,14.45.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.89-1.97(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.46(3H,s), 2.64(2H,t,J=6.6Hz), 2.66(4H,t,J=4.8Hz), 2.77(3H,s), 3.21(4H,t,J=4.8Hz), 3.34-3.39(1H,m), 3.47-3.54(1H,m), 3.73-3.86(3H,m), 4.51(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.38(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.44(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.05(1H,s).

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1429,1343,1327,1223,1161,963,779cm<sup>-1</sup>.

【0196】

<sup>-1</sup>.

[0195]

Working Example 170

(Production of compound 170 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension doing[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (299 mg ) in THF (10 ml ), it added potassium carbonate (469 mg ).

mixture 5 min was agitated with room temperature .

methane sulfonyl chloride (76; $\mu\text{l}$  ) was added.

mixture 15.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:one it is, with hexane :ethylacetate =1:3 \*ethylacetate :methanol =10:1 ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - [4 - (methyl sulfonyl ) - 1 -piperazinyl ] ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 170 ) (119 mg ) as amorphous .

elemental analysis values  
C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S\*0.75H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 56.83;H, 6.09;N, 14.73.

Found:C, 56.80;H, 6.21;N, 14.45.

<sup>-1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.89 - 1.97 (1 H, m ), 2.05 - 2.13 (1 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.64 (2 H, t, J=6.6Hz ), 2.66(4 H, t, J=4.8Hz ), 2.77 (3 H, s ), 3.21 (4 H, t, J=4.8Hz ), 3.34 - 3.39 (1 H, m ), 3.47 - 3.54 (1 H, m ), 3.73 - 3.86 (3 H, m ), 4.51 (1 H, br ), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.38 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.44 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz ), 7.16(1 H, t, J=8.1Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.05 (1 H, s ).

IR (KBr)

1,593,155,715,141,489,147,214,291,343,132,712,231,161,963,779 cm <sup>-1</sup>.

[0196]

## 実施例 171

## (化合物 171 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(308mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(483mg)を加えた。

混合物を室温で 5 分間攪拌した。

1-(クロロアセチル)ピロリジン(76mg)及びヨウ化ナトリウム(35mg)を加えた。

混合物を室温で 15 時間ついで 50 deg C で 7.5 時間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(10ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 171)(160mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·1.25H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,62.73;H,6.99;N,16.00.

Found:C,62.69;H,7.00;N,15.78.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82-1.99(5H,m), 2.07-2.13(1H,m), 2.45(3H,s), 2.56-2.61(10H, m), 3.10(2H,s), 3.33-3.37(1H,m), 3.44-3.55(5 H,m), 3.61-3.70(1H,m), 3.86-3.95(2H,m), 4.50 (1H,brs), 6.33-6.38(2H,m), 6.45(1H,dd,J=8.1,1. 2Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.8Hz), 7.01(1H,t,J =2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,1.7,1.1Hz), 7.16(1 H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1632,1593,1557,1514,1472,1431,1333,1 225,1150cm<sup>-1</sup>.

【0197】

## 実施例 172

## (化合物 172 の製造)

## Working Example 171

## (Production of compound 171 )

N-[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension doing[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4 acetate (308 mg ) in THF (10 ml ), it added potassium carbonate (483 mg ).

mixture 5 min was agitated with room temperature .

1 -(chloroacetyl ) pyrrolidine (76 mg ) and sodium iodide (35 mg ) was added.

mixture with room temperature 15 hours 7.5 hours was agitated next with 50 deg C.

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2 ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [2 - [4 - [2 -oxo -2 - (1 -pyrrolidinyl ) ethyl ] - 1 -piperazinyl ] ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 171 ) (160 mg ) as amorphous .

elemental analysis values  
C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>\*1.25H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 62.73;H, 6.99;N, 16.00.

Found:C, 62.69;H, 7.00;N, 15.78.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.82 - 1.99 (5 H, m ), 2.07 - 2.13 (1 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.56 - 2.61 (10 H, m ), 3.10 (2 H, s ), 3.33 - 3.37 (1 H, m ), 3.44 - 3.55 (5 H, m ), 3.61 - 3.70 (1 H, m ), 3.86 - 3.95 (2 H, m ), 4.50 (1 H, brs ), 6.33 - 6.38 (2 H, m ), 6.45 (1 H, dd, J=8.1,1. 2Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1,2.1,0.8Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0,1.7,1.1Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz ), 8.02 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1632, 1593, 1557, 1514, 1472, 1431, 1333, 1225 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

【0197】

## Working Example 172

## (Production of compound 172 )

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(304mg)、1-アクリロイルピロリジン(115mg)及びトリエチルアミン(0.48ml)をエタノール(5.0ml)に混合させ、90 deg Cで13時間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(10ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-[3-オキソ-3-(1-ピロリジニル)プロピル]-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 172)(237mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>Cl  
N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values  
C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>\*2H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,61.91;H,7.24;N,15.31.

Found:C,61.73;H,7.26;N,15.13.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81-2.11(6H,m), 2.45(3H,s), 2.43-2.60(12H,m), 2.75(2H,t,J=7.7 Hz), 3.39-3.55(6H,m), 3.66-3.70(1H,m), 3.84-3.88(2H,m), 4.49(1H,brs), 6.34-6.38(2H,m), 6.44(1H,d,J=7.5Hz), 6.92(1H,d,J=8.4Hz), 7.01-7.07(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1429,1341,1223,1150,731cm<sup>-1</sup>.

### 【0198】

#### 実施例 173

##### (化合物 173 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(296mg)をTHF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(464mg)を加えた。

混合物を室温で5分間攪拌した。

4-クロロベンゾイルクロリド(63 μl)を加えた。

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[2-(1-piperazinyl)ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-amino 4acetate (304 mg), 1-acryloyl pyrrolidine (115 mg) and mixing triethylamine (0.48 ml) to ethanol (5.0 ml), 13 hours itagitated with 90 deg C.

reaction mixture was concentrated, under vacuum, ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate), N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[2-[4-[3-oxo-3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3-d] pyrimidine -5-amine (compound 172) (237 mg) as amorphous.

Calcd:C, 61.91;H, 7.24;N, 15.31.

Found:C, 61.73;H, 7.26;N, 15.13.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);δ 1.81 - 2.11 (6 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.43 - 2.60 (12 H, m), 2.75 (2 H, t, J=7.7Hz), 3.39 - 3.55 (6 H, m), 3.66 - 3.70 (1 H, m), 3.84 - 3.88 (2 H, m), 4.49 (1 H, brs), 6.34 - 6.38 (2 H, m), 6.44 (1 H, d, J=7.5Hz), 6.92 (1 H, d, J=8.4Hz), 7.01 - 7.07 (2 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr)

159,315,571,514,148,914,721,429,134,112,231,150,731 cm<sup>-1</sup>.

### [0198]

#### Working Example 173

##### (Production of compound 173)

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[2-(1-piperazinyl)ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido suspension doing[2 and 3-d] pyrimidine -5-amino 4acetate (296 mg) in THF (10 ml), it added potassium carbonate (464 mg).

mixture 5 min was agitated with room temperature.

4-chlorobenzoyl chloride (63 μl) was added.

混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。

エタノール(0.50ml)を加え、10 分間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、8-[2-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 173)(247mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値

C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>\*<sub>0.5</sub>H<sub>2</sub>O\*<sub>0.5</sub>EtOAc  
doing

C<sub>3</sub>  
H

C<sub>4</sub>

C<sub>1</sub>

N<sub>2</sub>

O<sub>6</sub>

O<sub>2</sub>

O<sub>0</sub>

H<sub>5</sub>

O<sub>2</sub>

O<sub>0</sub>

E<sub>5</sub>

O<sub>t</sub>

Ac

と

し

て

Calcd:C,62.68;H,5.86;N,12.53.

Found:C,62.47;H,5.90;N,12.39.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93-1.97(1H,m), 2.07-2.12(1H,m), 2.45(3H,s), 2.51-2.65(6H,m), 3.36-3.40(3H,m), 3.49-3.55(2H,m), 3.75-3.86(4H,m), 4.51(1H,t-like), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.38(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.44(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.2,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.5,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 7.33-7.41(4H,m), 8.06(1H,s).

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

Including ethanol (0.50 ml ), 10 min it agitated.

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate :methanol =10:1 ), 8 - [2 - [4 - (4 -chlorobenzoyl ) - 1 -piperazinyl ] ethyl ] -N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido-it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 173 ) (247 mg ) as the amorphous .

Calcd:C, 62.68;H, 5.86;N, 12.53.

Found:C, 62.47;H, 5.90;N, 12.39.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.93 - 1.97 (1 H, m ), 2.07 - 2.12 (1 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.51 - 2.65 (6 H, m ), 3.36 - 3.40 (3 H, m ), 3.49 - 3.55 (2 H, m ), 3.75 - 3.86 (4 H, m ), 4.51 (1 H, t-like ), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.38 (1 H, dd, J=7.8, 2.1Hz ), 6.44 (1 H, dd, J=7.8, 2.1Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.2, 0.8Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=7.5, 2.0, 0.8Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.33 - 7.41 (4 H, m ), 8.06 (1 H, s ).

IR(KBr)1595,1557,1514,1489,1472,1433,1223,1  
150cm<sup>-1</sup>.

## 【0199】

## 実施例 174

## (化合物 174 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(295mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(462mg)を加えた。

混合物を室温で 5 分間攪拌した。

4-フルオロフェニルイソシアナート(56 μl)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

エタノール(0.50ml)を加え、20 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-N-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 174)(258mg)をアモルファスとして得た。

## 元素分析

值 C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>

CIFN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·

H<sub>2</sub>O·0.25

EtOAc と

して

Calcd:C,62.24;H,5.99;N,14.94.

Found:C,62.21;H,5.92;N,14.92.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93-2.13(2H,m), 2.46(3H,s), 2.59-2.65(6H,m), 3.36-3.56(6H,m), 3.73-3.88(3H,m), 4.51(1H,brs), 6.28(1H,brs), 6.34(1H,t,J=2.4Hz), 6.38(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.45(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.91-7.07(5H,m), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 7.26-7.32(2H,m), 8.05(1H,s).

IR(KBr)1645,1595,1553,1510,1489,1472,1427,1

IR (KBr ) 1595, 1557, 1514, 1489, 1472, 1433, 1223 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

## [0199]

## Working Example 174

## (Production of compound 174 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 2 - ( 1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension doing[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (295 mg ) in THF (10 ml ), it added potassium carbonate (462 mg ).

mixture 5 min was agitated with room temperature .

4 -fluorophenyl isocyanate (56;mu l ) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Including ethanol (0.50 ml ), 20 min it agitated.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate :methanol =10:1 ), 4 - [ 2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] ethyl ] -N- ( 4 -fluorophenyl ) - 1 -piperazine carboxamide it acquired (compound 174 ) (258 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 62.24;H, 5.99;N, 14.94.

Found:C, 62.21;H, 5.92;N, 14.92.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub><sub>>3</sub> );de 1.93 - 2.13 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.59 - 2.65 (6 H, m ), 3.36 - 3.56 (6 H, m ), 3.73 - 3.88 (3 H, m ), 4.51 (1 H, brs ), 6.28 (1 H, brs ), 6.34 (1 H, t, J=2.4Hz ), 6.38 (1 H, dd, J=7.8, 2.1Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz ), 6.91 -7.07 (5 H, m ), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.26 - 7.32 (2 H, m ), 8.05 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1645, 1595, 1553, 1510, 1489, 1472, 1427, 1304,

304, 1250, 1221, 1150 cm<sup>-1</sup>.

【0200】

実施例 175

(化合物 175 の製造)

4-[3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.27 g、2.14mmol)を酢酸エチル(22ml)に溶解させ、4規定塩酸-酢酸エチル(11ml)を加えた。

混合物を室温で 22 時間攪拌した。

析出した結晶を濾取し、乾燥し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(化合物 175)(1.33g)を無色固体として得た。

【0201】

実施例 176

(化合物 176 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(301mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(462mg)を加えた。

1-(クロロアセチル)ピロリジン(72mg)及びヨウ化ナトリウム(33mg)を加えた。

混合物を 90 deg C で 12 時間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-[4-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1-ピペラジニル]プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 176)(150mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>ClN  
·O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values  
C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H<sub>2</sub>

doing

Calcd:C,63.70;H,7.13;N,15.76.

1250, 1221 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

[0200]

Working Example 175

(Production of compound 175 )

4 - [3 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 - methyl - 6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] propyl ] - 1 - piperazine carboxylic acid t-butyl melting (1.27 g, 2.14mmol ) in ethylacetate (22 ml ), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (11 ml ).

mixture 22 hours was agitated with room temperature .

It filtered crystal which it precipitated, dried, N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2-methyl -8- [3 - (1 -piperazinyl ) propyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amino 4acetate (compound 175 ) (1.33 g ) as the colorless solid .

[0201]

Working Example 176

(Production of compound 176 )

N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [3 - (1 -piperazinyl ) propyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension doing[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (301 mg ) in THF (10 ml ), it added potassium carbonate (462 mg ).

1 - (chloroacetyl ) pyrrolidine (72 mg ) and sodium iodide (33 mg ) was added.

mixture 12 hours was agitated with 90 deg C.

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate ), N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [3 - [4 - [2 -oxo -2 - (1 -pyrrolidinyl ) ethyl ] - 1 -piperazinyl ] propyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 176 ) (150 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 63.70;H, 7.13;N, 15.76.

Found:C,63.87;H,7.18;N,15.54.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76-1.99(7H,m), 2.06-2.13(1H,m), 2.40(4H,t,J=7.2Hz), 2.45(3H,s), 2.52-2.59(6H,m), 3.12(2H,s), 3.45(1H,dt,J=12.9,4.5Hz), 3.48(4H,t,J=6.6Hz), 3.43-3.53(1H,m), 3.66(2H,dd,J=8.1,6.3Hz), 3.83(1H,d,J=3.9Hz), 4.48(1H,br), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.37(1H,d,J=8.1,2.7Hz), 6.45(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.5,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,1.9,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1634,1593,1557,1516,1489,1472,1429,1333,1308,1269,1225,1150,731 cm<sup>-1</sup>.

## 【0202】

### 実施例 177

#### (化合物 177 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(305mg)、1-アクリロイルピロリジン(113mg)及びトリエチルアミン(0.47ml)をエタノール(5.0ml)に混合させ、90 deg Cで12時間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-[4-[3-オキソ-3-(1-ピロリジニル)プロピル]-1-ピペラジニル]プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 177)(247mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>ClN

7O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values

C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,64.19;H,7.29;N,15.41.

Found:C,64.36;H,7.27;N,15.42.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79-2.00(7H,m), 2.05-2.19(1H,m), 2.39(4H,t,J=7.1Hz), 2.45(3H,s), 2.48-2.58(8H,m), 2.76(2H,t,J=7.8Hz), 3.33-3.51(6H,m), 3.66(2H,t,J=7.2Hz), 3.78(1H,d,J=5.

Found:C, 63.87;H, 7.18;N, 15.54.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.76 - 1.99 (7 H, m ), 2.06 - 2.13 (1 H, m ), 2.40 (4 H, t, J=7.2Hz ), 2.45 (3 H, s ), 2.52 -2.59 (6 H, m ), 3.12 (2 H, s ), 3.45 (1 H, dt, J=12.9, 4.5Hz ), 3.48 (4 H, t, J=6.6Hz ), 3.43 - 3.53 (1 H, m ), 3.66 (2 H, dd, J=8.1, 6.3Hz ), 3.83 (1 H, d, J=3.9Hz ), 4.48 (1 H, br ), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.37 (1 H, dd, J=8.1, 2.7Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.5, 0.8Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 1.9, 0.8Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.02 (1 H, s ).

IR(KBr)1634,1593,1557,1516,1489,1472,1429,1333,1308,1269,1225,1150,731 cm<sup>-1</sup>.  
<sup>1</sup>-1

## [0202]

### Working Example 177

#### (Production of compound 177 )

N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [3 - (1 - piperazinyl ) propyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (305 mg ), 1-acryloyl pyrrolidine (113 mg ) and mixing triethylamine (0.47 ml ) to ethanol (5.0 ml ), 12 hours itagitated with 90 deg C.

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ), N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [3 - [4 - [3 -oxo -3 - (1 -pyrrolidinyl ) propyl ] - 1 -piperazinyl ] propyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 177 ) (247 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 64.19;H, 7.29;N, 15.41.

Found:C, 64.36;H, 7.27;N, 15.42.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.79 - 2.00 (7 H, m ), 2.05 - 2.19 (1 H, m ), 2.39 (4 H, t, J=7.1Hz ), 2.45 (3 H, s ), 2.48 -2.58 (8 H, m ), 2.76 (2 H, t, J=7.8Hz ), 3.33 - 3.51 (6 H, m ), 3.66 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.78

7Hz), 4.49(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.4Hz), 6.37(1H,dd,J=8.0,2.3Hz), 6.44(1H,d,J=7.5Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.1,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1593,1557,1516,1489,1472,1431,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

### [0203]

#### 実施例 178

(化合物 178 の製造)&実施例 180(化合物 180 の製造)

N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(1.11g, 3.03mmol)のTHF(30ml)溶液に炭酸カリウム(1.67g)及びアセチルブロミド(0.55ml)を加えた。

混合物を室温で12時間攪拌した。

エタノール(5.0ml)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=10:0:10:1, 塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル、ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1)で精製し、N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド(化合物180)(437mg)を得た。

また、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(化合物178)(712mg)は、さらに酢酸エチル-エーテルで再結晶を行い、無色結晶として得た。

N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド

mp141-143 deg C.

(1 H, d, J=5.7Hz), 4.49 (1 H, br), 6.33 (1 H, t, J=2.4Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.0, 2.3Hz), 6.44 (1 H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 0.9Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr) 1593, 1557, 1516, 1489, 1472, 1431, 1223 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

### [0203]

#### Working Example 178

(Production of compound 178) & Working Example 180  
(Production of compound 180)

N-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido potassium carbonate (1.67 g) and acetyl bromide (0.55 ml) was added to the THF (30 ml) solution of [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine (1.11 g, 3.03mmol).

mixture 12 hours was agitated with room temperature.

Including ethanol (5.0 ml), mixture 10 min was agitated with the room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (300 ml) was added.

mixture water (100 ml) and was washed with saturated saline (75 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent was removed under vacuum, residue was refined with the [shirikagerukaramukomotogurafii] (hexane :ethylacetate =1:2 \*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1\*10:1\*ethylacetate :ethanol :triethylamine =100:10:1, basic :hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate, hexane :ethylacetate =1:3 \*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1\*10:1\*ethylacetate :ethanol :triethylamine =100:10:1), N-(8-acetyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-yl)-N-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl] acetamide (compound 180) (437 mg) was acquired with the amorphous.

In addition, N-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-N-(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-yl) acetamide (compound 178) (712 mg) furthermore did recrystallization with ethylacetate-ether, acquired as colorless crystal.

N-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-N-(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-yl) acetamide

mp141-143deg C.

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>C  
IN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values  
C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,63.23;H,5.31;N,13.41.

Found:C,63.23;H,5.32;N,13.51.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.77-2.04(2H,m),  
1.91(3H,s), 2.45(3H,s), 3.15-3.24(1H,m), 3.39-  
3.47(1H,m), 5.19(1H,brs), 6.02(1H,dd,J=8.9,5.3  
Hz), 6.90-6.98(6H,m), 7.30-7.35(2H,m), 8.13(1  
H,s).

IR(KBr)1657,1601,1570,1505,1485,1  
433,1389,1321,1306,1242,1229,735cm<sup>-1</sup>.

N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリ  
ド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[4-(4-クロロフェノ  
キシ)フェニル]アセトアミド

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>C  
IN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·0.2H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values  
C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·0.2H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,63.42;H,5.19;N,12.33.

Found:C,63.16;H,5.19;N,12.41.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-1.92(1H,m),  
1.92(3H,s), 2.05-2.15(1H,m), 2.56(3H,s), 2.62  
(3H,s), 3.54(1H,ddd,J=13.5,9.9,3.6Hz), 3.98(1  
H,ddd,J=13.7,6.3,4.1Hz), 6.04(1H,dd,J=8.4,6.6H  
z), 6.91(4H,br), 6.93-7.01(2H,m), 7.31-7.36(2  
H,m), 8.55(1H,s).

IR(KBr)1661,1590,1545,1505,1485,1435,1370,1  
314,1265,1238cm<sup>-1</sup>.

#### 【0204】

##### 実施例 179

###### (化合物 179 の製造)

4-[4-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2  
-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)  
-イル]ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル  
(3.30g、5.45mmol)をメタノール(55ml)に溶解さ  
せた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.69g)及び酢  
酸(1.65ml)を加えた。

混合物を室温で終夜攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300  
ml)を加えた後、1 標定水酸化ナトリウム水溶液  
(100ml)、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗  
浄した。

Calcd:C, 63.23;H, 5.31 ;N, 13.41.

Found:C, 63.23;H, 5.32;N, 13.51.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de  
1.77 - 2.04 (2 H, m ), 1.91 (3 H, s ), 2.45 (3 H, s ), 3.15 - 3.24  
(1 H, m ), 3.39 -3.47 (1 H, m ), 5.19 (1 H, brs ), 6.02 (1 H, dd,  
J=8.9, 5.3Hz ), 6.90 - 6.98 (6 H, m ), 7.30 - 7.35 (2 H, m ),  
8.13 (1 H, s ).

IR (KBr )1657,1601,1570,1505,1485,143,313,891,321,130,612,421,229,735  
cm <sup>-1</sup>.

N- (8 - acetyl -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3  
-d ] pyrimidine -5-yl ) -N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ]  
acetamide

Calcd:C, 63.42;H, 5.19;N, 12.33.

Found:C, 63.16;H, 5.19;N, 12.41.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de  
1.80 - 1.92 (1 H, m ), 1.92 (3 H, s ), 2.05 - 2.15 (1 H, m ),  
2.56 (3 H, s ), 2.62(3 H, s ), 3.54 (1 H, ddd, J=13.5, 9.9,  
3.6Hz ), 3.98 (1 H, ddd, J=13.7, 6.3, 4.1Hz ), 6.04 (1 H, dd,  
J=8.4, 6.6Hz ), 6.91 (4 H, br), 6.93 - 7.01 (2 H, m ), 7.31 -  
7.36(2 H, m ), 8.55 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1661, 1590, 1545, 1505, 1485, 1435, 1370, 1314,  
1265 and 1238 cm <sup>-1</sup>.

#### [0204]

##### Working Example 179

###### (Production of compound 179 )

4 - [4 - [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] imino ] - 2  
-methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5  
H ) -yl ] butyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (3.30 g,  
5.45mmol ) was melted in methanol (55 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (0.69 g ) and acetic acid (1.65  
ml ) was added.

mixture overnight stirring was done with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding  
ethylacetate (300 ml ),1 normal sodium hydroxide aqueous  
solution production liquid (100 ml ), water (75 ml ) and it  
washed with saturated saline (50 ml ).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=4:1→2:1→3:2)で精製し、4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物 179)(2.78g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>・0.33H<sub>2</sub>O と elemental analysis values  
して  
C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>\*<sub>0.33</sub>H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,64.64;H,7.18;N,13.71.

Found:C,64.45;H,7.27;N,13.43.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 1.48-1.56(2H,m), 1.64(2H,quintet,J=7.4Hz), 1.86-1.96(1H,m), 2.02-2.12(1H,m), 2.36-2.42(6H,m), 2.46(3H,s), 3.32(1H,dt,J=12.9,4.6Hz), 3.43(4H,t,J=5.0Hz), 3.47-3.50(1H,m), 3.66(2H,t,J=4.1Hz), 3.78(1H,d,J=6.6Hz), 4.49(1H,q,J=5.1Hz), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.37(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.45(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1694,1593,1557,1514,1489,1472,1427,1366,1264,1248,1223,1173,1148cm<sup>-1</sup>.

## 【0205】

### 実施例 181

#### (化合物 181 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(308mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(483mg)を加えた。

混合物を室温で 10 分間攪拌した。

5-イソオキサゾリルカルボニルクロリド(67mg)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=4:1→2:1→3:2)で精製し、4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物 179)(2.78g)をアモルファスとして得た。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =4 : 1 \*2:1\*3:2 ), 4 - [4 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] butyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 179 ) (2.78 g ) as amorphous .

Calcd:C, 64.64;H, 7.18;N, 13.71.

Found:C, 64.45;H, 7.27;N, 13.43.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.46 (9 H, s ), 1.48 - 1.56 (2 H, m ), 1.64 (2 H, quintet, J=7.4Hz ), 1.86 - 1.96 (1 H, m ), 2.02 -2.12 (1 H, m ), 2.36 - 2.42 (6 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.32 (1 H, dt, J=12.9, 4.6Hz ), 3.43 (4 H, t, J=5.0Hz ), 3.47 - 3.50 (1 H, m ), 3.66 (2 H, t, J=4.1Hz ), 3.78 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.49 (1 H, q, J=5.1Hz ), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.37 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.8Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ) 8.02 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1694, 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1427, 1366, 1264, 1248, 1223, 1173 and 1148 cm <sup>-1</sup>.

## [0205]

### Working Example 181

#### (Production of compound 181 )

N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [2 - (1 - piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension doing[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (308 mg ) in THF (10 ml ), it added potassium carbonate (483 mg ).

mixture 10 min was agitated with room temperature .

5 -isooxazolyl carbonyl chloride (67 mg ) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate

チル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[2-[4-(5-イソオキサゾリルカルボニル)-1-ピペラジニル]エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 181)(186mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>  
ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>・0.75H<sub>2</sub>O と  
して

Calcd:C,61.32;H,5.75;N,16.69.

Found:C,61.33;H,5.67;N,16.35.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93-2.09(2H,m), 2.46(3H,s), 2.60-2.67(6H,m), 3.34-3.58(2H,m), 3.72-3.81(7H,m), 4.50(1H,br), 6.34-6.47(3H, m), 6.78(1H,d,J=1.8Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.2, 1.1Hz), 7.01(1H,t,J=2.0Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.8, 2.1,1.0Hz), 7.17(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=8.1 Hz), 8.05(1H,s), 8.32(1H,d,J=1.8Hz).

IR(KBr)1642,1593,1557,1509,1472,1429,1256,1223,1150,733cm<sup>-1</sup>.

## 【0206】

### 実施例 182

#### (化合物 182 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(289mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(432mg)を加えた。

混合物を室温で 5 分間攪拌した。

5-イソオキサゾリルカルボニルクロリド(60mg)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[3-[4-(5-イソオキサゾリルカルボニル)-1-ピペラジニル]プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 182)(176mg)をアモ

=2:1\*ethylacetate ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - [2 - [4 - (5 -isooxazolyl carbonyl ) - 1 -piperazinyl ] ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 181 ) (186 mg ) as amorphous .

elemental analysis values  
C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> \*0.75H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 61.32;H, 5.75;N, 16.69.

Found:C, 61.33;H, 5.67;N, 16.35.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.93 - 2.09 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.60 - 2.67 (6 H, m ), 3.34 - 3.58 (2 H, m ), 3.72 - 3.81 (7 H, m ), 4.50 (1 H, br ), 6.34 - 6.47 (3 H, m ), 6.78 (1 H, d, J=1.8Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.2, 1.1Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.0Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=7.8, 2.1, 1.0Hz ), 7.17 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.05 (1 H, s ), 8.32 (1 H, d, J=1.8Hz ).

IR (KBr) 1642,215,931,557,150,914,721,429,125,612,231,150,733 cm <sup>-1</sup>.

## [0206]

### Working Example 182

#### (Production of compound 182 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [3 - (1 -piperazinyl ) propyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension doing[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (289 mg ) in THF (10 ml ), it added potassium carbonate (432 mg ).

mixture 5 min was agitated with room temperature .

5 -isooxazolyl carbonyl chloride (60 mg ) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - [2 - [4 - (5 -isooxazolyl carbonyl ) - 1 -piperazinyl ] propyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 182 ) (176 mg ) as amorphous .

ルフルアスとして得た。

元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O  
として

Calcd:C,61.43;H,5.99;N,16.18.

Found:C,61.55;H,6.02;N,15.94.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79-1.98(3H,m), 2.05-2.15(1H,m), 2.45(2H,t,J=6.9Hz), 2.46(3H,s), 2.54-2.56(4H,m), 3.32-3.54(2H,m), 3.65-3.78(7H,m), 4.49(1H,br), 6.33-6.40(2H,m), 6.42-6.47(1H,m), 6.78(1H,d,J=2.0Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.5,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.0Hz), 7.06(1H,dd d,J=7.8,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.2Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.04(1H,s), 8.32(1H,d,J=1.8Hz).

IR(KBr)1640,1593,1557,1514,1472,1429,1267,1221,1150cm<sup>-1</sup>.

#### 【0207】

#### 実施例 183

##### (化合物 183 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(296mg)、5-メチルピラジン-2-カルボン酸(74mg)、炭酸カリウム(464mg)、WSC(129mg)及び1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(91mg)を DMF(2.5ml)に懸濁させ、室温で15時間攪拌した。

反応混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC で精製した。

酢酸エチル(50ml)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-[(5-メチル-2-ピラジニル)カルボニル]-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 183)(149mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,62.28;H,6.04;N,18.16.

Found:C,62.37;H,6.14;N,17.82.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-1.97(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.45(3H,s), 2.56(2H,t,J=5.1H

elemental analysis values C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>\*H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 61.43;H, 5.99;N, 16.18.

Found:C, 61.55;H, 6.02;N, 15.94.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.79 - 1.98 (3 H, m ), 2.05 - 2.15 (1 H, m ), 2.45 (2 H, t, J=6.9Hz ), 2.46 (3 H, s ), 2.54 -2.56 (4 H, m ), 3.32 - 3.54 (2 H, m ), 3.65 - 3.78 (7 H, m ), 4.49 (1 H, br ), 6.33 - 6.40 (2 H, m ), 6.42- 6.47 (1 H, m ), 6.78 (1 H, d, J=2.0Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.5, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.0Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=7.8, 2.0, 1.1Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.04(1 H, s ), 8.32 (1 H, d, J=1.8Hz ).

IR (KBr ) 1640, 1593, 1557, 1514, 1472, 1429, 1267, 1221 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

#### 【0207】

#### Working Example 183

##### (Production of compound 183 )

N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (296 mg ), 5-methyl pyrazine -2- carboxylic acid (74 mg ), potassium carbonate (464 mg ), suspension doing WSC (129 mg ) and 1-hydroxy -7-aza benzotriazole (91 mg ) in DMF (2.5 ml ), 15 hours it agitated with room temperature .

reaction mixture was filtered, filtrate was refined with fraction collection HPLC .

Including ethylacetate (50 ml ), saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (15 ml ) and you washed with the saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [2 - [4 - [ (5 -methyl -2 - pyrazinyl ) carbonyl ] - 1 -piperazinyl ] ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 183 ) (149 mg ) as amorphous .

elemental analysis values

C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O

Calcd:C, 62.28;H, 6.04;N, 18.16.

Found:C, 62.37;H, 6.14;N, 17.82.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.90 - 1.97 (1 H, m ), 2.05 - 2.13 (1 H, m ), 2.45 (3 H, s ),

z), 2.61-2.67(4H,m), 2.62(3H,s), 3.38(1H,dt,J=12.3,4.8Hz), 3.53(1H,ddd,J=12.6,10.4,3.2Hz), 3.61(2H,t,J=4.8Hz), 3.70-3.89(5H,m), 4.50(1H,q-like), 6.33(1H,t,J=2.2Hz), 6.38(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.9Hz), 6.44(1H,dd,J=8.4,2.1Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.9Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.04(1H,s), 8.41(1H,d,J=1.2Hz), 8.83(1H,d,J=1.2Hz).

IR(KBr)1593,1557,1512,1491,1472,1433,1298,1269,1223,1150,999,733cm<sup>-1</sup>.

### 【0208】

#### 実施例 184

##### (化合物 184 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(227mg)、5-メチルピラジン-2-カルボン酸(56mg)、炭酸カリウム(348mg)、WSC(97mg)及び 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(69mg)を DMF(2.0ml)に懸濁させ、室温で 15 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(20ml)及び飽和食塩水(15ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-[4-[(5-メチル-2-ピラジニル)カルボニル]-1-ピペラジニル]プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 184)(181mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>C<sub>1</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values  
C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,63.71;H,6.16;N,18.01.

Found:C,63.58;H,6.14;N,17.83.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.88-1.96(1H,m), 2.07-2.13(1H,m), 2.42-2.50(4H,m), 2.45(3H,s), 2.59(2H,t,J=5.0Hz), 2.63(3H,s), 3.35(1H,dt,J=12.6,5.1Hz), 3.49(1H,ddd,J=12.8,9.7,3.2Hz), 3.66-3.71(4H,m), 3.77(1H,d,J=5.7Hz), 3.84(2H,t-like), 4.49(1H,br), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.38(1H,dd,J=8.1,1.8Hz), 6.45

2.56(2H,t,J=5.1Hz), 2.61-2.67(4H,m), 2.62(3H,s), 3.38(1H,dt,J=12.3,4.8Hz), 3.53(1H,ddd,J=12.6,10.4,3.2Hz), 3.61(2H,t,J=4.8Hz), 3.70-3.89(5H,m), 4.50(1H,q-like), 6.33(1H,t,J=2.2Hz), 6.38(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.9Hz), 6.44(1H,dd,J=8.4,2.1Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.9Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.04(1H,s), 8.41(1H,d,J=1.2Hz), 8.83(1H,d,J=1.2Hz).

IR (KBr)

1,593,155,715,121,491,147,214,331,298,126,912,231,150,999,733 cm <sup>-1</sup>.

### [0208]

#### Working Example 184

##### (Production of compound 184 )

N-[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [3 - (1 -piperazinyl ) propyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (227 mg ), 5-methyl pyrazine -2- carboxylic acid (56 mg ), potassium carbonate (348 mg ), suspension doing WSC (97 mg ) and 1-hydroxy -7-aza benzotriazole (69 mg ) in DMF (2.0 ml ), 15 hours it agitated with room temperature .

ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (20 ml ) and was washed with saturated saline (15 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), N-[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [3 - [4 - [ (5 -methyl -2 -pyrazinyl ) carbonyl ] - 1 -piperazinyl ] propyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 184 ) (181 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 63.71;H, 6.16;N, 18.01.

Found:C, 63.58;H, 6.14;N, 17.83.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 1.83 (2 H, quintet, J=7.1Hz ), 1.88 - 1.96 (1 H, m ), 2.07 - 2.13 (1 H, m ), 2.42 - 2.50 (4 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.59 (2 H, t, J=5.0Hz ), 2.63 (3 H, s ), 3.35 (1 H, dt, J=12.6, 5.1Hz ), 3.49 (1 H, ddd, J=12.8, 9.7, 3.2Hz ), 3.66 - 3.71 (4 H, m ), 3.77 (1 H, d, J=5.7Hz ), 3.84 (2 H, t-like ), 4.49 (1 H, br ), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.38 (1 H, dd, J=8.1, 1.8Hz ), 6.45 (1 H,

(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.4,1.1Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.1,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.03(1H,s), 8.41(1H,d-like), 8.84(1H,d,J=1.5Hz).

IR(KBr)1593,1555,1516,1489,1472,1435,1296,1271,1223,1173,1150,735cm<sup>-1</sup>.

### 【0209】

#### 実施例 185

##### (化合物 185 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(512mg、1.34mmol)及び炭酸カリウム(1.49g)を THF(30ml)に懸濁させ、4-クロロ-4-オキソ酪酸メチル(1.0ml)を加えた。

混合物を 85 deg C で 21 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた。

混合物を水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=17:3、酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1、塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、4-[3-(3-クロロフェノキシ)(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アニリノ]-4-オキソ酪酸メチル(化合物 185)(173mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-1.99(2H,m), 2.29-2.41(2H,m), 2.46(3H,s), 2.66(2H,t,J=6.5Hz), 3.04(3H,s), 3.13(1H,dt,J=13.2,5.2Hz), 3.40(1H,ddd,J=13.8,9.0,4.1Hz), 3.68(3H,s), 5.92(1H,dd,J=9.2,5.9Hz), 6.83(3H,br), 6.94(1H,brs), 6.98(1H,dd,J=8.7,2.4Hz), 7.10-7.13(1H,m), 7.27(2H,t,J=8.0Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1736,1661,1593,1557,1485,1472,1437,1427,1406,1362,1223,1173cm<sup>-1</sup>.

### 【0210】

#### 実施例 186

##### (化合物 186 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(302mg)及び炭酸カリウム(473mg)を THF(10ml)に懸濁

dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 1.1Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.06(1 H, ddd, J=8.0, 2.1, 0.8Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.03 (1 H, s) 8.41 (1 H, d-like), 8.84 (1 H, d, J=1.5Hz).

### IR

(KBr)15,931,555,151,614,891,472,143,512,961,271,122,311,731,150,735cm <sup>-1</sup>.

### [0209]

#### Working Example 185

##### (Production of compound 185 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (512 mg , 1.34mmol ) and suspension doing potassium carbonate (1.49 g ) in THF (30 ml ), 4 -chloro -4- oxo methyl butyrate it added (1.0 ml ).

mixture 21 hour was agitated with 85 deg C.

ethylacetate (200 ml ) was added to reaction mixture .

mixture water (50 ml ) and was washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](ethylacetate \*ethylacetate :methanol =17:3, ethylacetate \*ethylacetate :methanol =9 :1 , basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), 4 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) anilino ] - 4 -oxo methyl butyrate it acquired (compound 185 ) (173 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.83 - 1.99 (2 H, m ), 2.29 - 2.41 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.66 (2 H, t, J=6.5Hz ), 3.04(3 H, s ), 3.13 (1 H, dt, J=13.2, 5.2Hz ), 3.40 (1 H, ddd, J=13.8, 9.0, 4.1Hz ), 3.68 (3 H, s ), 5.92 (1 H, dd, J=9.2, 5.9Hz ), 6.83 (3 H, br ), 6.94 (1 H, brs ), 6.98 (1 H, dd, J=8.7, 2.4Hz ), 7.10 - 7.13 (1 H, m ), 7.27 (2 H, t, J=8.0Hz ), 8.01 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1736, 1661, 1593, 1557, 1485, 1472, 1437, 1427, 1406, 1362,1223 and 1173 cm <sup>-1</sup>.

### [0210]

#### Working Example 186

##### (Production of compound 186 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 2 - ( 1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (302 mg ) and potassium carbonate (473 mg ) after suspension, trimethylsilyl

させた後、トリメチルシリルイソシアナート(0.93ml)を加えた。

混合物を室温で 71 時間攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(100ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(15ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 186)(221mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClN  
·O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values  
C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,60.05;H,6.35;N,18.15.

Found:C,59.85;H,6.13;N,17.75.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.87-1.98(1H,m), 2.05-2.15(1H,m), 2.45(3H,s), 2.52-2.56(4H,m), 2.61(2H,t,J=6.6Hz), 3.35-3.41(1H,m), 3.37(4H,t,J=5.1Hz), 3.52(1H,ddd,J=12.8,9.8,3.4Hz), 3.68-3.90(3H,m), 4.46(2H,brs), 4.50(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.1Hz), 6.38(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.44(1H,dd,J=8.3,1.7Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.0Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.0Hz), 8.04(1H,s).

IR(KBr)1655,1595,1557,1514,1472,1433,1223,150,997,733cm<sup>-1</sup>.

## 【0211】

### 実施例 187

#### (化合物 187 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(125mg)及び炭酸カリウム(192mg)を THF(4.0ml)に懸濁させた後、トリメチルシリルイソシアナート(0.39ml)を加えた。

混合物を室温で 72 時間攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)及び水

isocyanate (0.93 ml ) was added to THF (10 ml ).

mixture 71 hours was agitated with room temperature .

saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (100 ml ).

You washed organic layer with saturated saline (15 ml ), dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukomamatogurafii ] (basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =4 : 1 ), 4 - [2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] ethyl ] -1 -piperazine carboxamide it acquired (compound 186 ) (221 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 60.05;H, 6.35;N, 18.15.

Found:C, 59.85;H, 6.13;N, 17.75.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ):de 1.87 - 1.98 (1 H, m ), 2.05 - 2.15 (1 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.52 - 2.56 (4 H, m ), 2.61 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.35 - 3.41 (1 H, m ), 3.37 (4 H, t, J=5.1Hz ), 3.52 (1 H, ddd, J=12.8, 9.8, 3.4Hz ), 3.68 - 3.90 (3 H, m ), 4.46 (2 H, brs ), 4.50 (1 H, br ), 6.33 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz ), 6.44 (1 H, dd, J=8.3, 1.7Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.0Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.04 (1 H, s ).

IR (KBr )  
16,551,595,155,715,141,472,143,312,231,150,997,733 cm <sup>-1</sup>.

## [0211]

### Working Example 187

#### (Production of compound 187 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [3 - (1 -piperazinyl ) propyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amino 4acetate (125 mg ) and potassium carbonate (192 mg ) after suspension, trimethylsilyl isocyanate (0.39 ml ) was added to THF (4.0 ml ).

mixture 72 hours was agitated with room temperature .

saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (10 ml ) and

(5.0ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(50ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(15ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、4-[3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 187)(8.6mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82(2H,quintet,J=7.3Hz), 1.91-1.97(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.42(2H,t,J=7.5Hz), 2.455(3H,s), 2.461(4H,t,J=5.1Hz), 3.35(1H,dt,J=12.9,4.8Hz), 3.42(4H,t,J=5.3Hz), 3.49(1H,ddd,J=12.9,9.6,3.3Hz), 3.68(2H,t,J=7.4Hz), 3.77(1H,d,J=6.3Hz), 4.44(2H,brs), 4.49(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.38(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.44(1H,dd,J=8.1,1.8Hz), 6.92(1H,dd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.03(1H,s).

IR(KBr)1653,1595,1557,1514,1472,1435,1341,1306,1223,1150,995,733cm<sup>-1</sup>.

## [0212]

### 実施例 188

#### (化合物 188 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド(160mg、0.30mmol)をトルエン(6.0ml)に溶解させ、無水酢酸(0.28ml)を加えた。

混合物を 125 deg C で 16 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(50ml)を加えた。

混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル)で精製し、2-[5-[アセチル-3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド(化合物 188)(116mg)を得た。

water (5.0 ml ) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (50 ml ).

You washed organic layer with saturated saline (15 ml ), dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the [shirikagerukaramukomatogurafii ] (basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =85:15 ), 4 - [3 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] propyl ] - 1 -piperazine carboxamide it acquired (compound 187 ) (86 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.82 (2 H, quintet, J=7.3Hz ), 1.91 - 1.97 (1 H, m ), 2.05 - 2.13 (1 H, m ), 2.42 (2 H, t, J=7.5Hz ), 2.455(3 H, s ), 2.461 (4 H, t, J=5.1Hz ), 3.35 (1 H, dt, J=12.9, 4.8Hz ), 3.42 (4 H, t, J=5.3Hz ), 3.49 (1 H, ddd, J=12.9, 9.6, 3.3Hz ), 3.68 (2 H, t, J=7.4Hz ), 3.77 (1 H, d, J=6.3Hz ), 4.44 (2 H, brs ), 4.49 (1 H, br ), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz ), 6.44 (1 H, dd, J=8.1, 1.8Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.03 (1 H, s ).

## IR (KBr )

1,653,159,515,571,514,147,214,351,341,130,612,231,150,995,733 cm <sup>-1</sup>.

## [0212]

### Working Example 188

#### (Production of compound 188 )

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N-(2 -morpholino ethyl ) acetamide (160 mg , 0.30 mmol ) in toluene (6.0 ml ), it added the acetic anhydride (0.28 ml ).

mixture 16 hours was agitated with 125 deg C.

ethylacetate (50 ml ) was added to reaction mixture .

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate ), 2 - [5 - [acetyl -3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- it acquired (2 -morpholino ethyl ) acetamide (compound 188 ) (116 mg ) as oyl .

物 188)(116mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92(3H,s), 1.97-2.07(2H,m), 2.37(4H,t,J=4.7Hz), 2.43(2H,t,J=6.0Hz), 2.47(3H,s), 3.33(2H,q,J=5.9Hz), 3.34-3.41(1H,m), 3.47-3.51(1H,m), 3.56(4H,t,J=4.5Hz), 4.13(1H,d,J=15.6Hz), 4.24(1H,d,J=15.6Hz), 5.70(1H,t,J=6.9Hz), 6.77(1H,s), 6.83-6.88(3H,m), 6.97(1H,t,J=2.3Hz), 7.00(1H,dd,J=8.4,2.1Hz), 7.14(1H,d,J=9.0Hz), 7.29(1H,t,J=7.8Hz), 7.35(1H,t,J=8.3Hz), 8.08(1H,s).

IR(KBr)1661,1591,1555,1485,1472,1427,1327,1304,1273,1219,117,920,731cm<sup>-1</sup>.

[0213]

実施例 189

(化合物 189 の製造)

4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(2.61g, 4.30mmol)を酢酸エチル(40ml)に溶解させ、4規定塩酸-酢酸エチル(20ml)を加えた。

混合物を室温で終夜攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)及び水(50ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(300ml+100ml×2)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(150ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=10:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 189)(2.12g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O·0.25H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,65.74;H,6.99;N,16.43.

Found:C,65.62;H,6.97;N,16.15.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47-1.65(4H,m), 1.85-1.96(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.35-2.40(6H,m), 2.46(3H,s), 2.89(4H,t,J=4.8Hz), 3.32(1H,dt,J=12.6,4.7Hz), 3.46(1H,ddd,J=12.8,9.8,3.3H

IR  
(KBr)16,611,591,155,514,851,472,142,713,271,304,127,312,191,117,920,731cm <sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub><sub>3</sub> );de 1.92 (3 H, s ), 1.97 - 2.07 (2 H, m ), 2.37 (4 H, t, J=4.7Hz ), 2.43 (2 H, t, J=6.0Hz ), 2.47 (3 H, s ), 3.33(2 H, q, J=5.9Hz ), 3.34 - 3.41 (1 H, m ), 3.47 - 3.51 (1 H, m ), 3.56 (4 H, t, J=4.5Hz ), 4.13 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.24 (1 H, d, J=15.6Hz ), 5.70(1 H, t, J=6.9Hz ), 6.77 (1 H, s ), 6.83 - 6.88 (3 H, m ), 6.97 (1 H, t, J=2.3Hz ), 7.00 (1 H, dd, J=8.4, 2.1Hz ), 7.14 (1 H, d, J=9.0Hz ), 7.29 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.35(1 H, t, J=8.3Hz ), 8.08 (1 H, s ).

[0213]

Working Example 189

(Production of compound 189 )

4 - [4 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 - methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] butyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl melting (2.61 g, 4.30 mm ol ) in ethylacetate (40 ml ), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (20 ml ).

mixture overnight stirring was done with room temperature .

saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (100 ml ) and water (50 ml ) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (300 ml +100ml X 2 ).

You washed organic layer with saturated saline (150 ml ), dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =10:1 ), N-[3 -(3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [4 -(1 -piperazinyl ) butyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 189 ) (2.12 g ) as amorphous .

elemental analysis values  
C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O\*0.25H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 65.74;H, 6.99;N, 16.43.

Found:C, 65.62;H, 6.97;N, 16.15.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub><sub>3</sub> );de 1.47 - 1.65 (4 H, rn ), 1.85 - 1.96 (1 H, m ), 2.05 - 2.14 (1 H, m ), 2.35 -2.40 (6 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.89 (4 H, t, J=4.8Hz ), 3.32 (1 H, dt, J=12.6, 4.7Hz ), 3.46 (1 H, ddd,

z), 3.58-3.74(2H,m), 3.78(1H,d,J=6.3Hz), 4.49 (1H,q,J=5.1Hz), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.37(1H,d d,J=8.0,1.7Hz), 6.45(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.92 (1H,ddd,J=8.1,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.9,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1H z), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.01(1H,s), NH は同定していない。

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1 148cm<sup>-1</sup>.

#### 【0214】

##### 実施例 190

###### (化合物 190 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2 -(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(350mg)、エトキシ酢酸(75 μl)、ジイソプロピルエチルアミン(0.55ml)及び PS-カルボジイミド(1.20mmol/g、0.88g)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、室温で 3 日間攪拌した。

反応混合物を濾過し、濾液を減圧下、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[2-[4-(エトキシアセチル)-1-ピペラジニル]エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 190)(64mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(3H,t,J=6.9Hz), 1.89-1.98(1H,m), 2.05-2.15(1H,m), 2.46(3H, s), 2.53-2.54(4H,m), 2.60(2H,t,J=6.6Hz), 3.38 (1H,dt,J=12.9,4.7Hz), 3.48-3.51(4H,m), 3.56(2 H,q,J=6.9Hz), 3.59(1H,br), 3.69-3.88(3H,m), 4.14(2H,s), 4.50(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.38(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.44(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.5,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.3 Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.1,1.1Hz), 7.16(1H,t,J =8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.04(1H,s).

IR(KBr)1644,1593,1555,1514,1472,1429,1223,1 148,1001,735cm<sup>-1</sup>.

#### 【0215】

##### 実施例 191

###### (化合物 191 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4 -(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピ

J=12.8, 9.8, 3.3Hz ), 3.58 - 3.74 (2 H, m ), 3.78 (1 H, d, J=6.3Hz ), 4.49 (1 H, q, J=5.1Hz ), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.37 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 0.9Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=7.9, 2.0, 0.8Hz ), 7.16(1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.01 (1 H, s ), NH has not done identification .

IR (KBr ) 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1223 and 1148 cm <sup>-1</sup>.

#### [0214]

##### Working Example 190

###### (Production of compound 190 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (350 mg ), the ethoxyacetic acid (75;μl ), diisopropyl ethylamine (0.55 ml ) and suspension doing PS-carbodiimide (1.20 mmol/g , 0.88g ) in the dichloromethane (10 ml ), 3 -day period it agitated with room temperature .

reaction mixture was filtered, filtrate was concentrated under vacuum .

It refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - [2 - [4 - (ethoxy acetyl ) - 1 -piperazinyl ] ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 190 ) (64 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.24 (3 H, t, J=6.9Hz ), 1.89 - 1.98 (1 H, m ), 2.05 - 2.15 (1 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.53 -2.54 (4 H, m ), 2.60 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.38 (1 H, dt, J=12.9,4.7Hz ), 3.48-3.51 (4 H, m ), 3.56 (2 H, q, J=6.9Hz ), 3.59 (1 H, br ), 3.69 -3.88 (3 H, m ), 4.14 (2 H, s ), 4.50 (1 H, br ), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz ), 6.44 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.5, 0.8Hz ), 7.01(1 H, t, J=2.3Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.1, 1.1Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ) 8.04 (1 H, s ).

IR (KBr )

164,415,931,555,151,414,721,429,122,311,481,001,735 cm <sup>-1</sup>.

#### [0215]

##### Working Example 191

###### (Production of compound 191 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [4 - (1 -piperazinyl ) butyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and

リド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(204mg、0.40mmol)、エトキシ酢酸(57μl)及びPS-カルボジイミド(1.20mmol/g、0.67g)をジクロロメタン(8.0ml)に懸濁させ、室温で3日間攪拌した。

反応混合物を濾過し、濾液を減圧下、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[4-[4-(エトキシアセチル)-1-ピペラジニル]ブチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物191)(148mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(3H,t,J=6.9Hz), 1.52(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.65(2H,quintet,J=7.4Hz), 1.86-1.96(1H,m), 2.03-2.14(1H,m), 2.39-2.44(6H,m), 2.46(3H,s), 3.32(1H,dt,J=12.6,4.8Hz), 3.46(1H,ddd,J=12.8,9.6,3.3Hz), 3.52-3.69(8H,m), 3.80(1H,d,J=5.7Hz), 4.14(2H,s), 4.49(1H,br), 6.34(1H,t,J=2.0Hz), 6.37(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.45(1H,dd,J=8.3,1.7Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.2,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,dd,J=7.9,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1645,1593,1557,1514,1472,1429,1223,148cm<sup>-1</sup>.

## 【0216】

### 実施例 192

#### (化合物 192 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(202mg)、2-フロイックアシッド(67mg)及びPS-カルボジイミド(1.20mmol/g、0.66g)をジクロロメタン(8.0ml)に懸濁させ、室温で3日間攪拌した。

反応混合物を濾過し、濾液を減圧下、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[4-[4-(2-フロイル)-1-ピペラジニル]ブチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物192)(143mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>  
ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>・0.25H<sub>2</sub>O と  
して

Calcd:C,65.44;H,6.24;N,13.88.

3 -d ] pyrimidine -5-amine (204 mg , 0.40mmol ), the ethoxyacetic acid (57;mu l ) and suspension doing PS-carbodiimide (1.20 mmol/g , 0.67g ) in dichloromethane (8.0 ml ), 3-day period it agitated with room temperature .

reaction mixture was filtered, filtrate was concentrated under vacuum .

It refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane \*ethylacetate ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - [4 - [4 - (ethoxy acetyl ) - 1 -piperazinyl ] butyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 191 ) (148 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.24 (3 H, t, J=6.9Hz ), 1.52 (2 H, quintet, J=7.1Hz ), 1.65 (2 H, quintet, J=7.4Hz ), 1.86 - 1.96 (1 H, m ), 2.03 - 2.14(1 H, m ), 2.39 - 2.44 (6 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.32 (1 H, dt, J=12.6, 4.8Hz ), 3.46 (1 H, ddd, J=12.8, 9.6, 3.3Hz ), 3.52 - 3.69 (8 H, m ), 3.80(1 H, d, J=5.7Hz ), 4.14 (2 H, s ), 4.49 (1 H, br ), 6.34 (1 H, t, J=2.0Hz ), 6.37 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=8.3, 1.7Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.2, 0.8Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=7.9, 2.0, 0.8Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.02 (1 H, s ).

IR (KBr) 1645, 1593, 1557, 1514, 1472, 1429, 1223 and 1148 cm <sup>-1</sup>.

## [0216]

### Working Example 192

#### (Production of compound 192 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [4 - (1 -piperazinyl ) butyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (202 mg ), 2 -[furoikkuashiddo ] (67 mg ) and suspension doing PS-carbodiimide (1.20 mmol/g , 0.66g ) in dichloromethane (8.0 ml ), 3 -day period it agitated with room temperature .

reaction mixture was filtered, filtrate was concentrated under vacuum .

It refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane \*ethylacetate ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - [4 - [4 - (2 -furoyl ) - 1 -piperazinyl ] butyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 192 ) (143 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 65.44;H, 6.24;N, 13.88.

Found:C,65.17;H,6.34;N,13.65.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49-1.58(2H,m), 1.66(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.86-1.96(1H,m), 2.03-2.14(1H,m), 2.43(2H,t,J=7.5Hz), 2.46(3H,s), 2.49(4H,t,J=5.1Hz), 3.32(1H,dt,J=12.6,4.7Hz), 3.47(1H,ddd,J=12.8,9.8,3.2Hz), 3.67(2H,t,J=7.2Hz), 3.81(5H,br), 4.50(1H,br), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.37(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.45(1H,dd,J=8.4,2.4Hz), 6.48(1H,dd,J=3.5,2.0Hz), 6.91(1H,dd,J=8.3,2.4,0.9Hz), 6.99(1H,dd,J=3.6,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.9Hz), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 7.48(1H,dd,J=1.8,0.9Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1431,1294,1267,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

#### [0217]

##### 実施例 193

###### (化合物 193 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン((-)-体、1.10g、3.00mmol)の THF(30ml)溶液に炭酸カリウム(2.69g)及びアセチルブロミド(1.09ml)を加えた。

混合物を 75 deg C で 10 時間攪拌した。

エタノール(5.0ml)を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた。

混合物を水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=10:0:10:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(化合物 193)(597mg)を無色結晶として得た。

mp190-192 deg C.

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.1H<sub>2</sub>O と  
して

Calcd:C,64.34;H,5.20;N,13.64.

Found:C, 65.17;H, 6.34;N, 13.65.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.49 - 1.58 ( 2 H , m ), 1.66 ( 2 H , quintet, J=7.1Hz ), 1.86 - 1.96 ( 1 H , m ), 2.03 - 2.14 ( 1 H , m ), 2.43 ( 2 H , t, J=7.5Hz ), 2.46 ( 3 H , s ), 2.49 ( 4 H , t, J=5.1Hz ), 3.32 ( 1 H , dt, J=12.6, 4.7Hz ), 3.47 ( 1 H , ddd, J=12.8, 9.8, 3.2Hz ), 3.67 ( 2 H , t, J=7.2Hz ), 3.81 ( 5 H , br ), 4.50 ( 1 H , br ), 6.34 ( 1 H , t, J=2.1Hz ), 6.37 ( 1 H , dd, J=7.8, 2.1Hz ), 6.45 ( 1 H , dd, J=8.4, 2.4Hz ), 6.48 ( 1 H , dd, J=3.5, 2.0Hz ), 6.91 ( 1 H , ddd, J=8.3, 2.4, 0.9Hz ), 6.99 ( 1 H , dd, J=3.6, 0.9Hz ), 7.01 ( 1 H , t, J=2.1Hz ), 7.06 ( 1 H , ddd, J=8.1, 2.1, 0.9Hz ), 7.16 ( 1 H , t, J=8.0Hz ), 7.24 ( 1 H , t, J=7.8Hz ) 7.48 ( 1 H , dd, J=1.8, 0.9Hz ), 8.02 ( 1 H , s ).

IR (KBr) 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1431, 1294, 1267, 1223 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

#### [0217]

##### Working Example 193

###### (Production of compound 193 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (-) -potassium carbonate (2.69 g ) and acetyl bromide (1.09 ml ) was added to THF ( 30 ml ) solution of body and 1.10 g, 3.00mmol ).

mixture 10 hours was agitated with 75 deg C.

Including ethanol (5.0 ml ), mixture 10 min was agitated with the room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (100 ml ) and was washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1\*10:1\*ethylacetate :ethanol :triethylamine =100:10:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- itacquired (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) acetamide (compound 193 ) (597 mg ) as colorless crystal .

mp190-192deg C.

elemental analysis values  
C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>\*0.1  
H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 64.34;H, 5.20;N, 13.64.

Found:C,64.10;H,5.13;N,13.48.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -8.8^\circ$  (c=0.112 in メタノール).

$[\alpha]^{20}_{\text{Hg365}} = -269.7^\circ$  (c=0.2255 in メタノール).

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82-2.01(2H,m), 1.94(3H,s), 2.44(3H,s), 3.16-3.23(1H,m), 3.38-3.45(1H,m), 5.20(1H,brs), 5.97(1H,t,J=6.9Hz), 6.71(1H,brs), 6.81-6.83(2H,m), 6.94(1H,t,J=2.1Hz), 6.99(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 7.13(1H,d,J=9.3Hz), 7.28(1H,t,J=8.1Hz), 7.31(1H,t,J=8.1Hz), 8.09(1H,s).

### 【0218】

#### 実施例 194

##### (化合物 194 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(204mg)及び炭酸カリウム(111mg)を THF(8.0ml)に懸濁させた後、アセチルクロリド(31μl)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3.0ml)及び水(20ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(100ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(15ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1—酢酸エチル)で精製し、N-[8-[4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)ブチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 194)(133mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52(2H,quintet,J=7.5Hz), 1.65(2H,quintet,J=7.2Hz), 1.86-1.96(1H,m), 2.03-2.14(1H,m), 2.09(3H,s), 2.39-2.45(6H,m), 2.46(3H,s), 3.32(1H,dt,J=12.9,4.7Hz), 3.42-3.51(1H,m), 3.46(2H,t,J=5.0Hz), 3.62-3.69(4H,m), 3.81(1H,d,J=5.4Hz), 4.49(1H,br), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.37(1H,dd,J=8.1,1.2Hz), 6.45(1H,dd,J=8.4,1.5Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.3Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1636,1593,1557,1514,1489,1472,1427,1256,1223,1150,992,733cm<sup>-1</sup>.

Found:C, 64.10;H, 5.13;N, 13.48.

$[\alpha]^{20} > 20 < \sub{D} = -8.8^*$  (c=0.1  
12inmethanol ).

$[\alpha]^{20} > 20 < \sub{Hg365} = -269.7^*$   
(c=0.2255inmethanol ).

$\sup{1}$ H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de  
1.82 - 2.01 (2 H, m ), 1.94 (3 H, s ), 2.44 (3 H, s ), 3.16 - 3.23 (1 H, m ), 3.38 - 3.45 (1 H, m ), 5.20 (1 H, brs ), 5.97 (1 H, t, J=6.9Hz ), 6.71 (1 H, brs ), 6.81 - 6.83 (2 H, m ), 6.94 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.99 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz ), 7.13 (1 H, d, J=9.3Hz ), 7.28 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.31 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.09 (1 H, s ).

### 【0218】

#### Working Example 194

##### (Production of compound 194 )

N-[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [4 - (1 -piperazinyl ) butyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (204 mg ) and potassium carbonate (111 mg ) after suspension, acetyl chloride (31;mu l ) was added to THF (8.0 ml ).

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (3.0 ml ) and water (20 ml ) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (100 ml ).

You washed organic layer with saturated saline (15 ml ), dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), N-[8 - [4 - (4 -acetyl -1 - piperazinyl ) ] butyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amine (compound 194 ) (133 mg ) as oyl .

$\sup{1}$ H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de  
1.52 (2 H, quintet, J=7.5Hz ), 1.65 (2 H, quintet, J=7.2Hz ), 1.86 - 1.96 (1 H, m ), 2.03 - 2.14 (1 H, m ), 2.09(3 H, s ), 2.39 - 2.45 (6 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.32 (1 H, dt, J=12.9, 4.7Hz ), 3.42 - 3.51 (1 H, m ), 3.46 (2 H, t, J=5.0Hz ), 3.62 - 3.69 (4 H, m ), 3.81 (1 H, d, J=5.4Hz ), 4.49 (1 H, br ), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.37 (1 H, dd, J=8.1, 1.2Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=8.4, 1.5Hz ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.8Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.3Hz ) 8.02 (1 H, s ).

#### IR (KBr)

1,636,1593,1557,1514,1489,1472,1427,1256,1223,1150,992,733

27,1256,1223,1150,992,733cm<sup>-1</sup>.

cm <sup>-1</sup>.

**[0219]**

**実施例 195**

**(化合物 195 の製造)**

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(905mg、2.13mmol)、2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エタンアミン(595mg)、WSC(817mg)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールー水和物(326mg)を DMF(20ml)に混合させ、室温で 20 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた後、水(100ml × 3)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エチル]アセトアミド(化合物 195)(959mg)を無色結晶として得た。

mp96-98 deg C.

元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>として

Calcd:C,62.78;H,6.29;N,14.17.

Found:C,62.60;H,6.34;N,14.10.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48-1.62(4H,m), 2.03-2.18(2H,m), 2.44(4H,t,J=5.6Hz), 2.48(3H,s +2H,t,J=5.7Hz), 3.33(2H,q,J=5.6Hz), 3.46(1H,d t,J=12.6,5.4Hz), 3.56-3.61(1H,m), 3.91(4H,s), 3.99(1H,d,J=6.9Hz), 4.17(1H,d,J=15.9Hz), 4.33 (1H,d,J=15.9Hz), 4.60(1H,q,J=5.2Hz), 6.36(1H, t,J=2.1Hz), 6.37-6.40(1H,m), 6.47(1H,dd,J=8.1, 1.5Hz), 6.81(1H,t-like), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.2, 0.8Hz), 7.02(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0, 2.0,1.1Hz), 7.17(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=8.1 Hz), 8.15(1H,s).

IR(KBr)1665,1586,1557,1518,1491,1472,1427,1341,1223,1150,1098,733cm<sup>-1</sup>.

**[0219]**

**Working Example 195**

**(Production of compound 195 )**

2 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 - methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (905 mg , 2.13mmol ), 2 - (1 and 4 - dioxo -8 -aza spiro [4. 5] decane -8 -yl ) ethane amine (595 mg ), WSC (817 mg ), 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate mixing (326 mg ) to DMF (20 ml ), 20 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (300 ml ),water (100 ml X 3 ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ), furthermore did recrystallization from ethylacetate , 2 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- itacquired [2 - (1 and 4 - dioxo -8 -aza spiro [4. 5] decane -8 -yl ) ethyl ] acetamide (compound 195 ) (959 mg ) as colorless crystal .

mp96-98deg C.

elemental analysis values C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> doing

Calcd:C, 62.78;H, 6.29;N, 14.17.

Found:C, 62.60;H, 6.34;N, 14.10.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.48 - 1.62 (4 H, m ), 2.03 - 2.18 (2 H, m ), 2.44 (4 H, t, J=5.6Hz ), 2.48 (3 H, s+2H, t, J=5.7Hz ), 3.33 (2 H, q, J=5.6Hz ), 3.46 (1 H, dt, J=12.6, 5.4Hz ), 3.56 - 3.61 (1 H, m ), 3.91 (4 H, s ), 3.99 (1 H, d, J=6.9Hz ), 4.17 (1 H, d, J=15.9Hz ), 4.33 (1 H, d, J=15.9Hz ), 4.60 (1 H, q, J=5.2Hz ), 6.36 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.37 - 6.40 (1 H, m ), 6.47 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.81 (1 H, t-like ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.2, 0.8Hz ), 7.02 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz ), 7.17 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.15 (1 H, s ).

IR(KBr)1665,1586,1557,1518,1491,1472,1427,1341,1223,1150,1098,733cm<sup>-1</sup>.

**[0220]**

**[0220]**

## 実施例 196

## (化合物 196 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(726mg、1.71mmol)、2-チオモルホリノエチルアミン(500mg)、WSC(655mg)及び1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールー水和物(262mg)をDMF(20ml)に混合させ、室温で20時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた後、水(100ml×3)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-チオモルホリノ)エチル]アセトアミド(化合物 196)(664mg)を無色結晶として得た。

mp140-141 deg C.

元素分析値  $C_{28}H_{33}ClN_6O_2S$  として

Calcd:C,60.80;H,6.01;N,15.19.

Found:C,60.57;H,6.23;N,15.05.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97-2.06(1H,m), 2.14-2.20(1H,m), 2.47(2H,t,J=6.0Hz), 2.49(3H,s), 2.51-2.54(4H,m), 2.64-2.67(4H,m), 3.34(2H,q,J=5.6Hz), 3.44(1H,dt,J=12.3,4.8Hz), 3.62(1H,ddd,J=12.7,9.7,3.4Hz), 3.86(1H,t,J=6.9Hz), 4.22(1H,d,J=15.9Hz), 4.30(1H,d,J=15.6Hz), 4.58(1H,q,J=4.8Hz), 6.35(1H,t,J=2.3Hz), 6.39(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.47(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.67(1H,t-like), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.3,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,1.9,0.8Hz), 7.17(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.15(1H,s).

IR(KBr)1669,1586,1557,1520,1489,1472,1427,1339,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

[0221]

## 実施例 197

## (化合物 197 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(298mg、0.70mmol)、2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチルアミン 2 塩酸塩(264mg)、ジイソ

## Working Example 196

## (Production of compound 196 )

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (726 mg , 1.71mmol ), 2 -thiomorpholino ethylamine (500 mg ), mixing WSC (655 mg ) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (262 mg ) to DMF (20 ml ), 20 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (300 ml ),water (100 ml X 3 ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , residue did 2 - [5 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- itacquired recrystallization with ethylacetate , [2 - (4 -thiomorpholino ) ethyl ] acetamide (compound 196 ) (664 mg ) as colorless crystal .

mp140-141deg C.

elemental analysis values

C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S  
doing

Calcd:C, 60.80;H, 6.01;N, 15.19.

Found:C, 60.57;H, 6.23;N, 15.05.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.97 - 2.06 (1 H, m ), 2.14 - 2.20 (1 H, m ), 2.47 (2 H, t, J=6.0Hz ), 2.49 (3 H, s ), 2.51 - 2.54 (4 H, m ), 2.64 - 2.67 (4 H, m ), 3.34 (2 H, q, J=5.6Hz ), 3.44 (1 H, dt, J=12.3, 4.8Hz ), 3.62 (1 H, ddd, J=12.7, 9.7, 3.4Hz ), 3.86 (1 H, t, J=6.9Hz ), 4.22 (1 H, d, J=15.9Hz ), 4.30 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.58 (1 H, q, J=4.8Hz ), 6.35 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.39 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.47 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz ), 6.67 (1 H, t-like ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.3, 0.9Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 1.9, 0.8Hz ), 7.17 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ) 8.15 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1669, 1586, 1557, 1520, 1489, 1472, 1427, 1339, 1223 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

[0221]

## Working Example 197

## (Production of compound 197 )

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (298 mg , 0.70mmol ), 2 - (1 and 1 -dioxide thiomorpholino ) ethylamine dihydrochloride (264 mg ),

プロピルエチルアミン(0.18ml)、WSC(269mg)及び1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール一水和物(107mg)をDMF(7.0ml)に混合させ、室温で12時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(40ml×3)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリノ)エチル]アセトアミド(化合物197)(316mg)をアモルファスとして得た。

元素 elemental analysis values

分析 C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>0.2</sub>5H<sub>2</sub>O<sub>0.2</sub>5EtO<sub>Ac</sub>值  
C<sub>28</sub> doing  
H<sub>33</sub>Cl<sub>1</sub>  
N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>  
S<sub>0.2</sub>  
5H<sub>2</sub>  
O<sub>0.2</sub>  
5EtO<sub>Ac</sub>と  
して

Calcd:C,56.95;H,5.85;N,13.74.

Found:C,56.77;H,5.86;N,13.62.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.99-2.07(1H,m), 2.09-2.18(1H,m), 2.48(3H,s), 2.65(2H,t,J=6.2Hz), 2.92-2.99(8H,m), 3.32-3.51(3H,m), 3.63(1H,ddd,J=12.7,9.2,3.7Hz), 3.94(1H,br), 4.19(1H,d,J=15.6Hz), 4.29(1H,d,J=15.3Hz), 4.58(1H,br), 6.36(1H,t,J=2.3Hz), 6.39(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.48(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.61(1H,t-like), 6.91(1H,ddd,J=8.4,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.8Hz), 7.17(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.16(1H,s).

IR(KBr)1671,1586,1559,1514,1491,1472,1431,1333,1300,1269,1223,1150,1123,733cm<sup>-1</sup>.

## 【0222】

### 実施例 198

#### (化合物 198 の製造)

4-[3-(3-クロロフェノキシ)(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アニリノ]-4-オキソ酪酸メチル(142mg、0.29mmol)をTHF-

diisopropyl ethylamine (0.18 ml ), mixing the WSC (269 mg ) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (107 mg ) to DMF (7.0 ml ), 12 hours it agitatedwith room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ),water (40 ml X 3 ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1 ), 2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- it acquired [2 - (1 and 1 -dioxide -4 -thiomorpholino ) ethyl ] acetamide (compound 197 ) (316 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 56.95;H, 5.85;N, 13.74.

Found:C, 56.77;H, 5.86;N, 13.62.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub><sub>3</sub> );de 1.99 - 2.07 (1 H, m ), 2.09 - 2.18 (1 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 2.65 (2 H, t, J=6.2Hz ), 2.92 -2.99 (8 H, m ), 3.32 - 3.51 (3 H, m ), 3.63 (1 H, ddd, J=12.7, 9.2, 3.7Hz ), 3.94 (1 H, br ), 4.19 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.29 (1 H, d, J=15.3Hz ), 4.58 (1 H, br ), 6.36 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.39 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.48 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz ), 6.61 (1 H, t-like ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.4, 2.4, 0.9Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.8Hz ), 7.17 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.16 (1 H, s ).

TRANSLATION STALLEDIR cm <sup>-1</sup>.KBr

## [0222]

### Working Example 198

#### (Production of compound 198 )

4 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) anilino ] - 4 -oxo methyl butyrate melting (142 mg , 0.29mmol ) in THF-

メタノール(1:1、5.8ml)に溶解させ、1 標準水酸化ナトリウム水溶液(2.9ml)を加えた。

混合物を室温で 18 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸(0.50ml)を加えた。

酢酸エチル(60ml)を加えた。

混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去した。

残渣にトルエンを加え、溶媒を減圧下、留去した。

この操作を 3 回繰り返し、4-[3-(3-クロロフェノキシ)(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アニリノ]-4-オキソ酪酸(化合物 198)(142mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85(1H,br), 1.94-1.98(1H,m), 2.33(1H,br), 2.43(1H,br), 2.48(3H,s), 2.56(1H,br), 2.75(1H,br), 3.10(3H,s), 3.24(1H,dt,J=12.9,4.6Hz), 3.47-3.54(1H,m), 5.82(1H,br), 6.81-6.86(2H,m), 6.96-7.00(3H,m), 7.11(1H,dd,J=7.8,0.9Hz), 7.24-7.35(2H,m), 8.18(1H,s), CO<sub>2</sub>H は同定していない。

IR(KBr)1661,1582,1559,1485,1472,1406,1360,1271,1221cm<sup>-1</sup>.

### 【0223】

#### 実施例 199

(化合物 199 の製造)&実施例 200(化合物 200 の製造)

N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミドをキラルカラム(OJ、展開液:ヘキサン:エタノール=85:15)で分割した。

これらの化合物はそれぞれシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1-酢酸エチル)でさらに精製した。

保持時間小(化合物 199):[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>=+49.6° (c=0.2 225in メタノール)。

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>C  
IN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,63.23;H,5.31;N,13.41.

Found:C,63.46;H,5.27;N,13.13.

保持時間大(化合物 200):[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>=-39.6° (c=0.2 285in メタノール)。

-methanol (1: 15.8 ml ), it added 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (2.9 ml ).

mixture 18 hours was agitated with room temperature .

acetic acid (0.50 ml ) was added to reaction mixture .

ethylacetate (60 ml ) was added.

mixture was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum .

solvent under vacuum , was removed in residue including the toluene .

thrice it repeated this operation, 4 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) anilino ] - 4 -oxo butanoic acid it acquired(compound 198 ) (142 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ 1.85 (1 H, br ), 1.94 - 1.98 (1 H, m ), 2.33 (1 H, br ), 2.43 (1 H, br ), 2.48 (3 H, s ), 2.56 (1 H, br ), 2.75 (1 H, br ), 3.10 (3 H, s ), 3.24 (1 H, dt, J=12.9,4.6Hz ), 3.47 - 3.54 (1 H, m ), 5.82 (1 H, br ), 6.81 - 6.86(2 H, m ), 6.96 - 7.00 (3 H, m ), 7.11 (1 H, dd, J=7.8, 0.9Hz ), 7.24 - 7.35 (2 H, m ), 8.18 (1 H, s ), CO<sub>2</sub>H hasnot done identification .

IR (KBr ) 1661, 1582, 1559, 1485, 1472, 1406, 1360, 1271 and 1221 cm <sup>-1</sup>.

### [0223]

#### Working Example 199

(Production of compound 199 ) &Working Example 2 00  
(Production of compound 200 )

N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) acetamide was divided with chiral column (OJ, developing liquid :hexane :ethanol =85:15).

Furthermore it refined these compound with respective [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ).

retention time small (compound 199 ): [;al]  
<sup>20</sup><sub>D</sub>=+49.6\*  
(c=0.2225inmethanol ).

Calcd:C,63.23;H,5.31 ;N,13.41.

Found:C, 63.46;H, 5.27;N, 13.13.

retention time large (compound 200 ): [;al]  
<sup>20</sup><sub>D</sub>=-39.6\*

(c=0.2285 in methanol ).

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>C  
I[N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values  
C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>\*0.5H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,63.23;H,5.31;N,13.41.

Found:C,63.59;H,5.25;N,13.17.

[0224]

実施例 201

(化合物 201 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-チオモルホリノ)エチル]アセトアミド(199mg, 0.36mmol)及び過ヨウ素酸ナトリウム(115mg)をメタノール-THF-水(4:1:1、12ml)に混合させた。

混合物を 90 deg C で 1.5 時間攪拌した。

酢酸エチル(70ml)を加え、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1)で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(1-オキシド-4-チオモルホリノ)エチル]アセトアミド(化合物 201)(124mg)をアモルファスで得た。

元素分  
析値 C<sub>2</sub>  
H<sub>33</sub>Cl  
N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup>  
0.75H<sub>2</sub>  
O·1/3E  
tOAc と  
して

Calcd:C,57.57;H,6.12;N,13.74.

Found:C,57.67;H,6.10;N,13.68.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97-2.05(1H,m), 2.13-2.19(1H,m), 2.48(3H,s), 2.57(2H,t,J=6.0Hz), 2.61-2.74(5H,m), 2.74-2.82(1H,m), 3.02-3.12(2H,m), 3.39(2H,dq,J=2.1,5.7Hz), 3.45(1H,dt,J=17.1,4.8Hz), 3.63(1H,ddd,J=13.1,9.2,3.7Hz), 3.94(1H,br), 4.25(2H,s), 4.56(1H,br), 6.35(1H,t,J=2.1Hz), 6.39(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6.46(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.62(1H,t-like), 6.91(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,dd,J=8.0,1.9,1.1Hz), 7.17(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1

Calcd:C, 63.23;H, 5.31 ;N, 13.41.

Found:C, 63.59;H, 5.25;N, 13.17.

[0224]

Working Example 201

(Production of compound 201 )

2 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 - methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N-[2 - (4 -thiomorpholino ) ethyl ] acetamide (199 mg , 0.36mmol ) and sodium periodate (115 mg ) was mixed to methanol -THF - water (4: 1: 1 and 1 2 ml ).

mixture 1.5 hours was agitated with 90 deg C.

Including ethylacetate (70 ml ), it dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was refined with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ]  
(basic :hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate :ethanol  
=20:1\*10:1 ), 2 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N-[2 - (1 -oxide -4 -thiomorpholino ) ethyl ] acetamide (compound 201 ) (124 mg ) was acquired with amorphous .

Calcd:C, 57.57;H, 6.12;N, 13.74.

Found:C, 57.67;H, 6.10;N, 13.68.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.97 - 2.05 (1 H, m ), 2.13 - 2.19 (1 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 2.57 (2 H, t, J=6.0Hz ), 2.61 - 2.74 (5 H, m ), 2.74 - 2.82 (1 H, m ), 3.02 - 3.12 (2 H, m ), 3.39 (2 H, dq, J=2.1, 5.7Hz ), 3.45 (1 H, dt, J=17.1, 4.8Hz ), 3.63 (1 H, ddd, J=13.1, 9.2, 3.7Hz ), 3.94 (1 H, br ), 4.25 (2 H, s ), 4.56 (1 H, br ), 6.35 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.39 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz ), 6.46 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.62 (1 H, t-like ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.9Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 1.9, 1.1Hz ), 7.17 (1 H, t, J=8.1Hz ) 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.14

H,t,J=8.1Hz), 8.14(1H,s).

IR(KBr)1665,1586,1557,1518,1491,1472,1426,1  
337,1223,1150,733cm<sup>-1</sup>.

### 【0225】

#### 実施例 202

##### (化合物 202 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エチル]アセトアミド(805mg、1.36mmol)を THF(28ml)に溶解させ、1 規定塩酸(14ml)を加えた。

混合物を 30 時間加熱還流した。

酢酸エチル(250ml)を加えた。

混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)及び飽和食塩水(150ml × 2)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1→10:1)で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-オキソ-1-ペリジニル)エチル]アセトアミド(化合物 202)(639mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>C

IN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>・0.5H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values

C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>\*0.5H<sub>2</sub>O

doing

Calcd:C,62.41;H,6.14;N,15.06.

Found:C,62.48;H,6.13;N,14.63.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95-2.05(1H,m), 2.11-2.19(1H,m), 2.36(4H,t,J=6.2Hz), 2.49(3H,s), 2.60(2H,t,J=6.0Hz), 2.74(4H,t,J=6.0Hz), 3.41(2H,q,J=5.9Hz), 3.44-3.50(1H,m), 3.63(1H,dd d,J=12.7,9.5,3.5Hz), 3.86(1H,d,J=7.2Hz), 4.23(1H,d,J=15.9Hz), 4.32(1H,d,J=15.3Hz), 4.56(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.39(1H,ddd,J=8.3,2.3,0.6Hz), 6.45(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.73(1H,t-like), 6.91(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,1.9,1.1Hz), 7.17(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.13(1H,s).

IR(KBr)1717,1669,1586,1557,1518,1491,1472,1427,1337,1223,1150,733cm<sup>-1</sup>.

(1 H, s ).

IR (KBr)  
1,665,158,615,571,518,149,114,721,426,133,712,231,150,733  
cm <sup>-1</sup>.

### [0225]

#### Working Example 2 02

##### (Production of compound 202 )

2 - [5 - [ 3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N-melting [ 2 - ( 1 and 4 -dioxa -8-aza spiro [4.5] decane -8-yl ) ethyl ] acetamide (805 mg , 1.36mmol ) in THF (28 ml ), it added 1 normal hydrochloric acid (14 ml ).

mixture was done 30 hour heating and refluxing .

ethylacetate (250 ml ) was added.

mixture saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ) and was washed with saturated saline (150 ml X 2 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](dichloromethane :methanol =20:1\*10:1), 2 - [5 - [ 3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- it acquired [ 2 - ( 4 -oxo -1 -bipyridinyl ) ethyl ] acetamide (compound 202 ) (639 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 62.41;H, 6.14;N, 15.06.

Found:C, 62.48;H, 6.13;N, 14.63.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.95 - 2.05 (1 H, m ), 2.11 - 2.19 (1 H, m ), 2.36 (4 H, t, J=6.2Hz ), 2.49 (3 H, s ), 2.60(2 H, t, J=6.0Hz ), 2.74 (4 H, t, J=6.0Hz ), 3.41 (2 H, q, J=5.9Hz ), 3.44 - 3.50 (1 H, m ), 3.63 (1 H, ddd, J=12.7, 9.5, 3.5Hz ), 3.86 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.23 (1 H, d, J=15.9Hz ), 4.32(1 H, d, J=15.3Hz ), 4.56 (1 H, q-like ), 6.34(1 H, t, J=2.3Hz ), 6.39(1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 0.6Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz ), 6.73 (1 H, t-like ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 1.9, 1.1Hz ), 7.17 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ) 8.13 (1 H, s ).

IR(KBr)1717,1669,1586,1557,1516,148,914,721,427,133,712,231,150,912,743  
cm <sup>-1</sup>.

## 【0226】

## 実施例 203

## (化合物 203 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-オキソ-1-ペリジニル)エチル]アセトアミド(271mg, 0.49mmol)をメタノール(5.0ml)に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(22mg)を加えた。

混合物を室温で 2 時間攪拌した。

アセトン(0.50ml)を加え、混合物を室温で 5 分間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を再結晶(酢酸エチル)で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシ-1-ペリジニル)エチル]アセトアミド(化合物 203)(240mg)を無色結晶として得た。

mp188-189 deg C.

元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·0.25H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,62.69;H,6.44;N,15.13.

Found:C,62.74;H,6.64;N,14.86.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26-1.37(2H,m), 1.77(2H,br), 1.98-1.20(4H,m), 2.44(2H,t,J=6.0Hz), 2.48(3H,s), 2.62-2.66(2H,m), 3.33(2H,q,J=5.7Hz), 3.45(1H,dt,J=12.9,5.1Hz), 3.56-3.65(2H,m), 3.95(1H,d,J=6.3Hz), 4.24(1H,d,J=16.5Hz), 4.30(1H,d,J=16.5Hz), 4.58(1H,q-like), 6.35-6.40(2H,m), 6.47(1H,dd,J=8.4,1.8Hz), 6.78(1H,br), 6.91(1H,ddd,J=8.1,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.9Hz), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=8.3Hz), 8.14(1H,s), OHは同定していない。

IR(KBr)1667,1586,1557,1514,1489,1472,1431,1339,1223,1150,733cm<sup>-1</sup>.

## 【0227】

## 実施例 204

## (化合物 204 の製造)

## [0226]

## Working Example 2 03

## (Production of compound 203 )

2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] -N-melting [ 2 - ( 4 -oxo -1 -bipyridinyl ) ethyl ] acetamide ( 271 mg , 0.49mmol ) in methanol ( 5.0 ml ), it added the sodium borohydride \* ( 22 mg ).

mixture 2 hours was agitated with room temperature..

Including acetone ( 0.50 ml ), mixture 5 min was agitated with room temperature .

After adding ethylacetate ( 100 ml ), water ( 30 ml ) and you washed with saturated saline ( 20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with the recrystallization (ethylacetate) , 2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] -N- it acquired [ 2 - ( 4 -hydroxy -1 -bipyridinyl ) ethyl ] acetamide ( compound 203 ) ( 240 mg ) as colorless crystal .

mp188-189deg C.

Calcd:C, 62.69;H, 6.44;N, 15.13.

Found:C, 62.74;H, 6.64;N, 14.86.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 - 1.37 (2 H, m), 1.77 (2 H, br), 1.98 - 1.20 (4 H, m), 2.44 (2 H, t, J=6.0Hz), 2.48 (3 H, s), 2.62 - 2.66 (2 H, m), 3.33 (2 H, q, J=5.7Hz), 3.45 (1 H, dt, J=12.9, 5.1Hz), 3.56 - 3.65 (2 H, m), 3.95 (1 H, d, J=6.3Hz), 4.24 (1 H, d, J=16.5Hz), 4.30 (1 H, d, J=16.5Hz), 4.58 (1 H, q-like), 6.35 - 6.40 (2 H, m), 6.47 (1 H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 6.78 (1 H, br), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 0.9Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.9Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.3Hz) 8.14 (1 H, s), OH has not done identification .

IR (KBr)

1,667,158,615,571,514,148,914,721,431,133,912,231,150,733 cm <sup>-1</sup>.

## [0227]

## Working Example 2 04

## (Production of compound 204 )

8-アセチル-2-メチル-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(290mg、0.74mmol)及び無水酢酸(7.0ml)を混合させ、150 deg Cで17.5時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml×2)、水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]アセトアミド(化合物204)(271mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)syn 体及び anti 体の混合物(2:1); δ 1.78-1.88(2/3H,m), 1.90(1H,s), 1.96-2.07(1/3H,m), 2.04(2H,s), 2.33-2.42(2/3H,m), 2.47(1H,s), 2.54(1H,s), 2.60(2H,s), 2.65(2H,s), 2.74-2.85(1/3H,m), 3.50(2/3H,ddd,J=16.2, 10.7, 3.5Hz), 3.81(1/3H,dt,J=13.5, 5.9Hz), 3.94(1/3H,ddd,J=14.2, 9.8, 4.7Hz), 4.06-4.11(2/3H,m), 5.51(1/3H,t,J=5.1Hz), 6.01(2/3H,dd,J=10.1, 5.9Hz), 6.71(2/3H,dd,J=8.1, 1.5Hz), 6.71-6.76(1/3H,m), 6.90(2/3H,dd,J=8.3, 1.7Hz), 7.02(2/3H,td,J=7.5, 1.5Hz), 7.03-7.12(1H,m), 7.17(2/3H,td,J=7.7, 1.3Hz), 7.35-7.53(5H,m), 8.69(2/3H,s), 8.81(1/3H,s).

IR(KBr)1672,1590,1545,1470,1437,1370,1318,1304,1267,1229,912,737cm<sup>-1</sup>.

### 【0228】

#### 実施例 205

##### (化合物205の製造)

4-[5-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-1-ペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.84g、2.97mmol)をメタノール(30ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.37g)及び酢酸(0.90ml)を加えた。

混合物を室温で1.5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(50ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄

8-acetyl -2- methyl -N- [2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (290 mg , 0.74mmol ) and mixing the acetic anhydride (7.0 ml ), 17.5 hours it agitated with 150 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (30 ml X 2 ), water (30 ml ) and you washedwith saturated saline (20 ml ). organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate ), N- (8-acetyl -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- it acquired [2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] acetamide (compound 204 ) (271 mg ) as amorphous .

mixture (2: 1);de 1.78 of <sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) syn body and anti body - 1.88 (2/3 H, m ), 1.90 (1 H, s ), 1.96 - 2.07 (1/3 H, m ), 2.04 (2 H, s ), 2.33 - 2.42 (2/3 H, m ), 2.47 (1 H, s ), 2.54 (1 H, s ), 2.60 (2 H, s ), 2.65 (2 H, s ), 2.74 - 2.85 (1/3 H, m ), 3.50 (2/3 H, ddd, J=16.2, 10.7, 3.5Hz ), 3.81 (1/3 H, dt, J=13.5, 5.9Hz ), 3.94 (1/3 H, ddd, J=14.2, 9.8, 4.7Hz ), 4.06 -4.11 (2/3 H, m ), 5.51 (1/3 H, t, J=5.1Hz ), 6.01 (2/3 H, dd, J=10.1, 5.9Hz ), 6.71 (2/3 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.71 - 6.76 (1/3 H, m ), 6.90 (2/3 H, dd, J=8.3, 1.7Hz ), 7.02 (2/3 H, td, J=7.5, 1.5Hz ), 7.03 - 7.12 (1 H, m ), 7.17 (2/3 H, td, J=7.7, 1.3Hz ), 7.35 - 7.53(5 H, m ), 8.69 (2/3 H, s ), 8.81 (1/3 H, s ).

#### IR (KBr)

1,672,159,015,451,470,143,713,701,318,130,412,671,229,912,737 cm <sup>-1</sup>.

### [0228]

#### Working Example 2 05

##### (Production of compound 205 )

4 - [5 - [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] imino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] pentyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (1.84 g, 2.97mmol ) was melted in methanol (30 ml ).

cyno tri hydro sodium borate (0.37 g ) and acetic acid (0.90 ml ) was added.

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ),1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (50 ml ), water (30 ml ) and it

した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)で精製し、4-[5-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-1-ピペラジンカルボン酸t-ブチル(化合物205)(1.31g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>として

Calcd:C,65.74;H,7.30;N,13.53.

Found:C,65.36;H,7.70;N,13.55.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31-1.39(2H,m), 1.46(9H,s), 1.51-1.67(4H,m), 1.87-1.94(1H,m), 2.05-2.12(1H,m), 2.31-2.39(6H,m), 2.46(3H,s), 3.31(1H,dt,J=12.9,4.7Hz), 3.43(4H,t,J=5.1Hz), 3.41-3.50(1H,m), 3.64(2H,t,J=7.4Hz), 3.77(1H,d,J=6.6Hz), 4.49(1H,q,J=4.8Hz), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.37(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.44(1H,d,J=8.1,1.5Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1694,1593,1555,1472,1427,1250,1225,1173,1150cm<sup>-1</sup>.

## 【0229】

### 実施例 206

#### (化合物 206 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(243mg、0.48mmol)及びギ酸アンモニウム(45mg)をアセトニトリル(5.0ml)に混合させ、95 deg C で 11 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチ

washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =2:1\*1:1 ), 4 - [5 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] pentyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 205 ) (1.31 g ) as amorphous .

#### elemental analysis values

C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> doing

Calcd:C, 65.74;H, 7.30;N, 13.53.

Found:C, 65.36;H, 7.70;N, 13.55.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.31 - 1.39 (2 H, m ), 1.46 (9 H, s ), 1.51 - 1.67 (4 H, m ), 1.87 - 1.94 (1 H, m ), 2.05 - 2.12 (1 H, m ), 2.31 - 2.39 (6 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.31 (1 H, dt, J=12.9, 4.7Hz ), 3.43 (4 H, t, z ), 3.41-3.50(1 H, m ), 3.64(2 H, t, J=7.4Hz ), 3.77 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.49(1 H, q, J=4.8Hz ), 6.34(1 H, t, J=2.3Hz ), 6.37(1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz ), 6.44(1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.91(1 H, ddd, J=8.3, 2.4, 0.9Hz ), 7.01(1 H, t, J=2.3Hz ), 7.06(1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz ), 7.16(1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24(1 H, t, J=8.1Hz ) 8.02(1 H, s ).

IR (KBr ) 1694, 1593, 1555, 1472, 1427, 1250, 1225, 1173 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

## [0229]

### Working Example 2 06

#### (Production of compound 206 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [4 - (1 -piperazinyl ) butyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (243 mg , 0.48mmol ) and mixing ammonium formate (45 mg ) to acetonitrile (5.0 ml ), 11 hours it agitated with 95 deg C.

ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate ), 4 - [4 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] butyl ] - 1 -piperazine carbaldehyde it

ル]-1-ピペラジンカルボアルデヒド(化合物 206)(132mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52(2H,quintet,J=7.2Hz), 1.65(2H,quintet,J=7.2Hz), 1.86-1.96(1H,m), 2.04-2.14(1H,m), 2.39-2.46(6H,m), 2.46(3H,s), 3.32(1H,dt,J=12.6,4.9Hz), 3.38(2H,t,J=5.1Hz), 3.46(1H,ddd,J=13.0,9.8,3.4Hz), 3.56(2H,t,J=5.0Hz), 3.66(2H,t,J=7.1Hz), 3.81(1H,br), 4.49(1H,br), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.37(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.45(1H,dd,J=8.0,2.0Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 8.02(1H+1H,s).

IR(KBr)1669,1593,1557,1514,1489,1472,1435,1223,1148,733cm<sup>-1</sup>.

### [0230]

#### 実施例 207

##### (化合物 207 の製造)

N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(フェニルスルファンイル)フェニル]アセトアミド(376mg、0.87mmol)を THF-メタノール(1:1、14ml)に溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(7.0ml)を加えた。

混合物を室温で 11.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸で再結晶を行い、N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(フェニルスルファンイル)フェニル]アセトアミド(化合物 207)(283mg)を無色結晶として得た。

mp175-176 deg C.

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS として

Calcd:C,67.67;H,5.68;N,14.35.

Found:C,67.48;H,5.46;N,14.35.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)syn 体及び anti 体の混合物(5:1) δ 1.83-1.91(5/3H,m), 1.94(1/2H,s), 2.04(5/2H,s), 2.27-2.34(1/3H,m), 2.34(1/2H,s), 2.48(5/2H,s), 2.79(1/6H,br), 3.13-3.15(5/6H,

acquired (compound 206 ) (132 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.52 (2 H, quintet, J=7.2Hz ), 1.65 (2 H, quintet, J=7.2Hz ), 1.86 - 1.96 (1 H, m ), 2.04 - 2.14 (1 H, m ), 2.39 -2.46 (6 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.32 (1 H, dt, J=12.6, 4.9Hz ), 3.38 (2 H, t, J=5.1Hz ), 3.46 (1 H, ddd, J=13.0, 9.8, 3.4Hz ), 3.56 (2 H, t, J=5.0Hz ), 3.66 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.81(1 H, br ), 4.49 (1 H, br ), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.37 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=8.0, 2.0Hz ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz ), 8.02 (1 H+1H, s ).

IR (KBr)

166,915,931,557,151,414,891,472,143,512,231,148,733 cm <sup>-1</sup>.

### [0230]

#### Working Example 2 07

##### (Production of compound 207 )

N- (8 - acetyl -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl )-N- melting [2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] acetamide (376 mg , 0.87mmol ) in THF -methanol (1: 1 and 1 4 ml ), it added1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (7.0 ml ).

mixture 11.5 hours was agitated with room temperature .

ethylacetate (100 ml ) was added to reaction mixture .

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate ), furthermore did recrystallization with acetic acid , N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl )-N- itacquired [2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] acetamide (compound 207 ) (283 mg ) as colorless crystal .

mp175-176deg C.

elemental analysis values

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS doing

Calcd:C, 67.67;H, 5.68;N, 14.35.

Found:C, 67.48;H, 5.46;N, 14.35.

mixture (5: 1);de 1.83 of <sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) syn body and anti body - 1.91 (5/3 H, m ), 1.94 (1/2 H, s ), 2.04 (5/2 H, s ), 2.27 - 2.34 (1/3 H, m ), 2.34 (1/2 H, s ), 2.48 (5/2 H, s ), 2.79 (1/6 H, br ), 3.13 -3.15

m), 3.40-3.48(1H,m), 5.35(5/6H,s), 5.43(1/6H, s), 5.06(5/6H,dd,J=9.2,5.6Hz), 6.75(1/6H,br), 6.87-6.90(5/3H,m), 7.02-7.10(3/2H,m), 7.17(5/6 H,t,J=7.5Hz), 7.45-7.48(5H,m), 8.23(5/6H,s), 8.35(1/6H,s).

IR(KBr)1661,1601,1568,1470,1439,1381,1343,1319,1302,752,733cm<sup>-1</sup>.

### 【0231】

#### 実施例 208

##### (化合物 208 の製造)

4-[5-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.24 g, 2.00mmol)を酢酸エチル(30ml)に溶解させ、4規定塩酸-酢酸エチル(10ml)を加えた。

混合物を室温で 17 時間攪拌した。

酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)及び水(90ml)を加えた。

分液し、有機層を水(100ml)及び飽和食塩水(50ml×2)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[5-(1-ピペラジニル)ペンチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 208)(971mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33(2H,quintet,J=7.7Hz), 1.51-1.65(4H,m), 1.85-1.96(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.32(2H,t,J=7.7Hz), 2.40(4H,br), 2.46(3H,s), 2.89(4H,t,J=4.8Hz), 3.31(1H,dt,J=12.6,4.7Hz), 3.45(1H,ddd,J=13.0,9.8,3.4Hz), 3.64(2H,t,J=7.1Hz), 3.79(1H,d,J=6.3Hz), 4.49(1H,q,J=5.1Hz), 6.34(1H,t,J=2.0Hz), 6.37(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.45(1H,dd,J=8.0,2.0Hz), 6.91(1H,d,dd,J=8.1,2.7,0.6Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.8,1.8,0.6Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.01(1H,s), NH は同定していない。IR(KBr)1593,1555,1514,1489,1472,1429,1223,1148,912,737cm<sup>-1</sup>.

(5/6 H, m ), 3.40 - 3.48 (1 H, m ), 5.35 (5/6 H, s ), 5.43 (1/6 H, s ), 5.06 (5/6 H, dd, J=9.2, 5.6Hz ), 6.75 (1/6 H, br ), 6.87 -6.90 (5/3 H, m ), 7.02 - 7.10 (3/2 H, m ), 7.17 (5/6 H, t, J=7.5Hz ), 7.45 - 7.48 (5 H, m ), 8.23 (5/6 H, s ), 8.35 (1/6 H, s ).

IR (KBr)

166,116,011,568,147,014,391,381,134,313,191,302,752,733 cm <sup>-1</sup>.

### [0231]

#### Working Example 2 08

##### (Production of compound 208 )

4 - [ 5 - [ 3 - ( 3 - chlорophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] pentyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl melting ( 1.24 g, 2.00mmol ) in ethylacetate ( 30 ml ), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate ( 10 ml ).

mixture 17 hours was agitated with room temperature .

ethylacetate ( 300 ml ) was added.

saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution ( 30 ml ) and water ( 90 ml ) was added to mixture .

separating it did, water ( 100 ml ) and washed organic layer with saturated saline ( 50 ml X 2 ).

water layer was extracted with ethylacetate ( 50 ml X 2 ).

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =85:15 ), N-[ 3 - ( 3 - chlорophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [ 5 - ( 1 -piperazinyl ) pentyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 208 ) (971 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> )δ 1.33 ( 2H, quintet, J=7.7Hz ), 1.51 - 1.65 ( 4 H, m ), 1.85 - 1.96 ( 1 H, m ), 2.05 - 2.14 ( 1 H, m ), 2.32 ( 2 H, t, J=7.7Hz ), 2.40 ( 4 H, br ), 2.46 ( 3 H, s ), 2.89 ( 4 H, t, J=4.8Hz ), 3.31 ( 1 H, dt, J=12.6, 4.7Hz ), 3.45 ( 1 H, ddd, J=13.0, 9.8, 3.4Hz ), 3.64 ( 2 H, t, J=7.1Hz ), 3.79 ( 1 H, d, J=6.3Hz ), 4.49 ( 1 H, q, J=5.1Hz ), 6.34 ( 1 H, t, J=2.0Hz ), 6.37 ( 1 H, dd, J=7.8, 2.1Hz ), 6.45 ( 1 H, dd, J=8.0, 2.0Hz ), 6.91 ( 1 H, ddd, J=8.1, 2.7, 0.6Hz ), 7.01 ( 1 H, t, J=2.3Hz ), 7.06 ( 1 H, ddd, J=7.8, 1.8, 0.6Hz ), 7.16 ( 1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24 ( 1 H, t, J=8.1Hz ), 8.01 ( 1 H, s ) As for NH identification the.IR which has not been done(KBr )

15,931,555,151,414,891,472,142,912,231,148,912,737 cm <sup>-1</sup>.

## 【0232】

## 実施例 209

## (化合物 209 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[5-(1-ピペラジニル)ペンチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(239mg、0.46mmol)を THF(5.0ml)に溶解させ、無水酢酸(65 μl)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[8-[5-(4-アセチル-1-ピペラジニル)]ペンチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 209)(234mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31-1.39(2H,m), 1.51-1.65(4H,m), 1.83-1.95(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.09(3H,s), 2.33-2.44(6H,m), 2.46(3H,s), 3.31(1H,dt,J=12.6,4.2Hz), 3.41-3.50(1H,m), 3.46(2H,t,J=5.0Hz), 3.60-3.67(4H,m), 3.77(1H,d,J=6.6Hz), 4.48(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.37(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6.45(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.2,1.9,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.3Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1636,1593,1557,1516,1489,1472,1429,1256,1223,1150,999cm<sup>-1</sup>.

## 【0233】

## 実施例 210

## (化合物 210 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(325mg、0.64mmol)をエタノール(6.5ml)に溶解させ、アクリル酸エチル(0.14ml)を加えた。

混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、3-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジニル]プロピオン酸エチル(化合物 210)(340mg)をオイルとして得た。

## [0232]

## Working Example 2 09

## (Production of compound 209 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 5 - ( 1 -piperazinyl ) pentyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido melting [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ( 239 mg , 0.46mmol ) in THF ( 5.0 ml ), it added acetic anhydride ( 65;μl ).

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), N- [ 8 - [ 5 - ( 4 -acetyl -1 - piperazinyl ) ] pentyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amine (compound 209 ) (234 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>>3</sub> );de 1.31 - 1.39 (2 H, m ), 1.51 - 1.65 (4 H, m ), 1.83 - 1.95 (1 H, m ), 2.05 -2.13 (1 H, m ), 2.09 (3 H, s ), 2.33 - 2.44 (6 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.31 (1 H, dt, J=12.6, 4.2Hz ), 3.41 - 3.50 (1 H, m ), 3.46 (2 H, t, J=5.0Hz ), 3.60 - 3.67 (4 H, m ), 3.77 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.48 (1 H, q-like ), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.37 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.8Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.2, 1.9, 1.1Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.3Hz ), 8.02 (1 H, s ).

## IR (KBr )

1,636,159,315,571,516,148,914,721,429,125,612,231,150,999 cm <sup>-1</sup>.

## [0233]

## Working Example 2 10

## (Production of compound 210 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 4 - ( 1 -piperazinyl ) butyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido melting [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ( 325 mg , 0.64mmol ) in ethanol ( 6.5 ml ), it added ethyl acrylate ( 0.14 ml ).

mixture 2.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate ), 3 - it acquired [ 4 - [ 4 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] butyl ] - 1 -piperazinyl ] ethyl propionate (compound 210 ) (340 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 1.48-1.56(2H,m), 1.58-1.65(2H,m), 1.86-1.95(1H,m), 2.05-2.12(1H,m), 2.38(4H,t,J=7.4Hz), 2.46(3H,s), 2.47-2.52(8H,m), 2.70(2H,t,J=7.2Hz), 3.31(1H,dt,J=13.2,4.8Hz), 3.46(1H,ddd,J=12.6,9.6,3.2Hz), 3.60-3.71(2H,m), 3.78(1H,d,J=6.3Hz), 4.14(2H,q,J=7.0Hz), 4.48(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.37(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.45(1H,dd,J=7.5,2.1Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.3,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.9,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.3Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1732,1593,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

#### [0234]

##### 実施例 211

###### (化合物 211 の製造)

3-[4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジニル]プロピオニ酸エチル(308mg、0.51mmol)を THF-メタノール(1:1、10ml)に溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(5.0ml)を加えた。

混合物を室温で 16.5 時間攪拌した。

反応混合物を酢酸で中和し、酢酸エチル(100ml)及びメタノール(15ml)を加えた。

混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣にトルエンを加え、共沸させた。

残渣をクロロホルムに溶解させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、3-[4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジニル]プロピオニ酸(化合物 211)(321mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51(2H,quintet,J=7.4Hz), 1.64(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.87-1.95(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.44(4H,t,J=7.5Hz), 2.46(3H,s), 2.52(2H,t,J=6.2Hz), 2.6(2H,br), 2.7(4H,br), 2.77(2H,t,J=6.3Hz), 3.32(1H,dt,J=12.9,4.7Hz), 3.47(1H,ddd,J=13.1,9.5,2.3Hz), 3.67(2H,t,J=6.9,2.1Hz), 3.80(1H,br), 4.45(1H,t-like), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.34(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.44(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.9,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.03(1H,s),

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.48 - 1.56 (2 H, m ), 1.58 - 1.65 (2 H, m ), 1.86 - 1.95 (1 H, m ), 2.05 - 2.12 (1 H, m ), 2.38 (4 H, t, J=7.4Hz ), 2.46 (3 H, s ), 2.47 - 2.52 (8 H, m ), 2.70 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.31 (1 H, dt, J=13.2, 4.8Hz ), 3.46 (1 H, ddd, J=12.6, 9.6, 3.2Hz ), 3.60 - 3.71 (2 H, m ), 3.78 (1 H, d, J=6.3Hz ), 4.14 (2 H, q, J=7.0Hz ), 4.48 (1 H, q-like ), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.37 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=7.5, 2.1Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.3, 0.9Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=7.9, 2.0, 0.8Hz ) 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.3Hz ), 8.01 (1 H, s ).

IR (KBr) 1732, 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1223 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

#### [0234]

##### Working Example 2 11

###### (Production of compound 211 )

3 - Melting [4 - [4 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] butyl ] - 1 -piperazinyl ] ethyl propionate (308 mg , 0.51mmol ) in THF -methanol (1: 1 and 1 0 ml ), it added 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (5.0 ml ).

mixture 16.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was neutralized with acetic acid , ethylacetate (100 ml ) and methanol (15 ml ) was added.

mixture was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , azeotropic boiling it made residue including toluene .

Melting residue in chloroform , it dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 3 - it acquired [4 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] butyl ] - 1 -piperazinyl ] propanoic acid (compound 211 )(321 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.51 (2 H, quintet, J=7.4Hz ), 1.64 (2 H, quintet, J=7.1Hz ), 1.87 - 1.95 (1 H, m ), 2.05 - 2.14 (1 H, m ), 2.44(4 H, t, J=7.5Hz ), 2.46 (3 H, s ), 2.52 (2 H, t, J=6.2Hz ), 2.6 (2 H, br ), 2.7 (4 H, br ), 2.77 (2 H, t, J=6.3Hz ), 3.32 (1 H, dt, J=12.9, 4.7Hz ), 3.47 (1 H, ddd, J=13.1, 9.5, 2.3Hz ), 3.67 (2 H, td, J=6.9, 2.1Hz ), 3.80 (1 H, br ), 4.45 (1 H, t-like ), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.34 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.44 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=7.9, 2.0, 0.8Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.03 (1 H, s ),

z), 8.03(1H,s), CO<sub>2</sub>H は同定していない。  
IR(KBr)1586,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1  
150,733cm<sup>-1</sup>.

## 【0235】

## 実施例 212

## (化合物 212 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(256mg、0.50mmol)をTHF(5.0ml)に溶解させた後、エチルイソシアナート(44μl)を加えた。

混合物を室温で 16 時間攪拌した。

メタノール(0.50ml)を加え、1 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-N-エチル-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 212)(254mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>CIN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·  
1.25H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>CIN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·1.25H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,61.99;H,7.13;N,16.32.

Found:C,61.95;H,7.04;N,16.01.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14(3H,t,J=7.1Hz),  
1.47-1.56(2H,m), 1.64(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.  
83-1.96(1H,m), 2.02-2.14(1H,m), 2.38-2.43(6H,  
m), 2.46(3H,s), 3.23-3.32(3H,m), 3.37(4H,t,J=  
5.1Hz), 3.46(1H,ddd,J=12.9,9.8,3.3Hz), 3.66(2  
H,t,J=7.1Hz), 3.80(1H,d,J=5.7Hz), 4.38(1H,t,J=  
5.3Hz), 4.48(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.  
36-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=8.3,1.7Hz), 6.91  
(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz),  
7.06(1H,ddd,J=8.0,2.2,0.9Hz), 7.16(1H,t,J=8.1H  
z), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1593,1553,1537,1516,1489,1472,1429,1  
337,1300,1262,1223,1150,997,733cm<sup>-1</sup>.

## 【0236】

CO<sub>2</sub>H has not done identification .

IR (KBr) 15,861,557,151,414,891,472,142,912,231,150,733  
cm <sup>-1</sup>.

## [0235]

## Working Example 2 12

## (Production of compound 212 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 4 - ( 1 -piperazinyl ) butyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ( 256 mg , 0.50mmol )after melting, ethyl isocyanate ( 44;μl ) was added to THF ( 5.0 ml ).

mixture 16 hours was agitated with room temperature .

Including methanol ( 0.50 ml ), 1 hour it agitated.

ethylacetate ( 100 ml ) was added.

mixture water ( 30 ml ) and was washed with saturated saline ( 30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), 4 - [ 4 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] butyl ] -N- ethyl -1- piperazine carboxamide it acquired (compound 212 ) ( 254 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 61.99;H, 7.13;N, 16.32.

Found:C, 61.95;H, 7.04;N, 16.01.

<sup>1</sup>H-nmr ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ  
1.14 ( 3 H, t, J=7.1Hz ), 1.47 - 1.56 ( 2 H, m ), 1.64 ( 2 H,  
quintet, J=7.1Hz ), 1.83 - 1.96 ( 1 H, m ), 2.02 -2.14 ( 1 H, m ),  
2.38 - 2.43 ( 6 H, m ), 2.46 ( 3 H, s ), 3.23 - 3.32 ( 3 H, m ),  
3.37 ( 4 H, t, J=5.1Hz ), 3.46 ( 1 H, ddd, J=12.9, 9.8,  
3.3Hz ), 3.66 ( 2 H, t, J=7.1Hz ), 3.80 ( 1 H, d, J=5.7Hz ), 4.38  
( 1 H, t, J=5.3Hz ), 4.48 ( 1 H, q-like ), 6.34 ( 1 H, t, J=2.3Hz ),  
6.36 - 6.39 ( 1 H, m ), 6.45 ( 1 H, dd, J=8.3, 1.7Hz ), 6.91 ( 1 H,  
ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 ( 1 H, t, J=2.3Hz ), 7.06 ( 1 H,  
ddd, J=8.0, 2.2, 0.9Hz ), 7.16 ( 1 H, t, J=8.1Hz ) 7.24 ( 1 H, t,  
J=8.1Hz ), 8.02 ( 1 H, s ).

TRANSLATION STALLEDIR cm <sup>-1</sup>.KBr

## [0236]

## 実施例 213

## (化合物 213 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[5-(1-ピペラジニル)ペンチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(255mg、0.49mmol)を THF(5.0ml)に溶解させた後、エチルイソシアート(43 μl)を加えた。

混合物を室温で 15.5 時間攪拌した。

メタノール(0.50ml)を加え、1 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、4-[5-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-N-エチル-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 213)(272mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>C

IN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values

C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>7</sub>O<sub>2</sub>\*0.5H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,63.93;H,7.21;N,16.31.

Found:C,63.98;H,7.26;N,16.16.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14(3H,t,J=7.4Hz), 1.34(2H,quintet,J=7.8Hz), 1.51-1.65(4H,m), 1.87-1.95(1H,m), 2.05-2.12(1H,m), 2.35(2H,t,J=7.8Hz), 2.41(4H,t,J=5.0Hz), 2.46(3H,s), 3.28(2H,dq,J=5.4,7.1Hz), 3.23-3.32(1H,m), 3.36(4H,t,J=5.1Hz), 3.46(1H,ddd,J=12.9,9.9,3.5Hz), 3.64(2H,t,J=7.2Hz), 3.77(1H,d,J=5.4Hz), 4.36(1H,t,J=5.1Hz), 4.48(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.38(1H,dd,J=7.5,1.8Hz), 6.45(1H,dd,J=7.7,2.0Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1595,1553,1489,1472,1429,1337,1298,1258,1223,1148,997,735cm<sup>-1</sup>.

## 【0237】

## 実施例 214

## (化合物 214 の製造)

4-[3-[5-[3-(3-(アセチルアミノ)フェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(0.74g、1.21mmol)をメタノール(15ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.15g)及び酢

## Working Example 2 13

## (Production of compound 213 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 5 - ( 1 -piperazinyl ) pentyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ( 255 mg , 0.49mmol ) after melting, ethyl isocyanate ( 43;μl ) was added to THF ( 5.0 ml ).

mixture 15.5 hours was agitated with room temperature .

Including methanol ( 0.50 ml ), 1 hour it agitated.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), 4 - [ 5 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] pentyl ] -N-ethyl -1- piperazine carboxamide it acquired (compound 213 ) (272 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 63.93;H, 7.21;N, 16.31 .

Found:C, 63.98;H, 7.26;N, 16.16.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.14 ( 3 H, t, J=7.4Hz ), 1.34 ( 2 H, quintet, J=7.8Hz ), 1.51 - 1.65 ( 4 H, m ), 1.87 - 1.95 ( 1 H, m ), 2.05 -2.12 ( 1 H, m ), 2.35 ( 2 H, t, J=7.8Hz ), 2.41 ( 4 H, t, J=5.0Hz ), 2.46 ( 3 H, s ), 3.28 ( 2 H, dq, J=5.4, 7.1Hz ), 3.23 - 3.32 ( 1 H, m ), 3.36 ( 4 H, t, J=5.1Hz ), 3.46 ( 1 H, ddd, J=12.9, 9.9, 3.5Hz ), 3.64 ( 2 H, t, J=7.2Hz ), 3.77 ( 1 H, d, J=5.4Hz ), 4.36 ( 1 H, t, J=5.1Hz ), 4.48 ( 1 H, q-like ), 6.34 ( 1 H, t, J=2.1Hz ), 6.38 ( 1 H, dd, J=7.5, 1.8Hz ), 6.45 ( 1 H, dd, J=7.7, 2.0Hz ), 6.92 ( 1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 ( 1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 ( 1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz ) 7.16 ( 1 H, t, J=8.0Hz ), 7.25 ( 1 H, t, J=8.1Hz ), 8.02 ( 1 H, s ).

IR (KBr)

1,595,155,314,891,472,142,913,371,298,125,812,231,148,997,735  
cm <sup>-1</sup>.

## [0237]

## Working Example 2 14

## (Production of compound 214 )

4 - [ 3 - [ 5 - [ 3 - [ ( acetylamino ) phenoxy ] phenyl ] imino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] propyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl ( 0.74 g, 1.21mmol ) was melted in methanol ( 15 ml ).

cyano tri hydro sodium borate ( 0.15 g ) and acetic acid ( 0.15

酸(0.15ml)を加えた。

混合物を室温で5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、1規定量水酸化ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→2:3→1:2→酢酸エチル)で精製し、4-[3-[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸t-ブチル(化合物214)(428mg)を無色結晶として得た。

mp165-167 deg C.

元素分析値 C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>·1/3EtOAc  
Acとして

Calcd:C,65.78;H,7.45;N,15.20.

Found:C,65.58;H,7.46;N,14.99.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 1.81(2H,quintet,J=7.4Hz), 1.89-1.97(1H,m), 2.05-2.12(1H,m), 2.17(3H,s), 2.37-2.41(6H,m), 2.44(3H,s), 3.35-3.53(2H,m), 3.44(4H,t,J=4.7Hz), 3.67(2H,t,J=7.4Hz), 3.74(1H,d,J=7.2Hz), 4.46(1H,q-like), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.39-6.42(2H,m), 6.79(1H,d,J=8.1Hz), 7.10(1H,t-like), 7.14(1H,t,J=8.1Hz), 7.24-7.34(2H,m), 7.68(1H,brs), 7.98(1H,s).

IR(KBr)1676,1601,1555,1487,1429,1366,1289,1256,1182,1157,737cm<sup>-1</sup>.

### 【0238】

#### 実施例 215

##### (化合物215の製造)

[5-[3-[3-(アミノカルボニル)フェノキシ]フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(494mg、1.14mmol)、3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン(0.43ml)、WSC(1.09g)及び1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-1-水和物(175mg)をDMF(15ml)に混合させ、室温で15時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた後、水(200ml)で洗浄した。

ml) was added.

mixture 5 hours was agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (150 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (50 ml), water (50 ml) and it washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*2:3\*1:2\*ethylacetate), 4-[3-[5-[3-[3-(acetylamino)phenoxy]anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]propyl]-1-piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 214) (428 mg) as colorless crystal.

mp165-167deg C.

elemental analysis values  
C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>\*1/3EtOAc  
doing

Calcd:C, 65.78;H, 7.45;N, 15.20.

Found:C, 65.58;H, 7.46;N, 14.99.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);δ 1.46 (9 H, s), 1.81 (2 H, quintet, J=7.4Hz), 1.89 - 1.97 (1 H, m), 2.05 - 2.12 (1 H, m), 2.17 (3 H, s), 2.37 - 2.41 (6 H, m), 2.44 (3 H, s), 3.35 - 3.53 (2 H, m), 3.44 (4 H, t, J=4.7Hz), 3.67 (2 H, t, J=7.4Hz), 3.74 (1 H, d, J=7.2Hz), 4.46 (1 H, q-like), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.39 - 6.42 (2 H, m), 6.79 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.10 (1 H, t-like), 7.14 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24-7.34 (2 H, m), 7.68 (1 H, brs), 7.98 (1 H, s).

IR (KBr)

1,676,160,115,551,487,142,913,661,289,125,611,821,157,737  
cm<sup>-1</sup>.

### [0238]

#### Working Example 215

##### (Production of compound 215)

[5-[3-[3-(amino carbonyl)phenoxy]phenyl]amino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]acetic acid (494 mg, 1.14mmol), 3-(dimethylamino)propyl amine (0.43 ml), mixing WSC (1.09 g) and 1-hydroxy-1H-benzotriazole monohydrate (175 mg) to DMF (15 ml), 15 hours it agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (300 ml), it washed with water (200 ml).

水層を酢酸エチル(50ml×5)で抽出した。  
有機層を併せ、飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル-酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、3-[3-[[8-[2-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ]-2-オキソエチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]ベンズアミド(化合物 215)(272mg)を無色結晶として得た。

mp137-139 deg C.

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>・0.5EtOAc として

Calcd:C,64.15;H,7.00;N,17.46.

Found:C,64.36;H,6.93;N,17.81.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63(2H,quintet,J=6.2Hz), 1.98-2.00(1H,m), 2.04(6H,s), 2.13-2.26(1H,m), 2.31(2H,t,J=6.2Hz), 2.46(3H,s), 3.26-3.44(3H,m), 3.58(1H,ddd,J=12.7,9.7,3.2Hz), 3.98(1H,d,J=6.6Hz), 4.17(1H,t,J=16.2Hz), 4.36(1H,t,J=15.9Hz), 4.54(1H,q-like), 5.64(1H,br), 6.18(1H,br), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.38(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.45(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.20(1H,ddd,J=8.1,2.4,1.2Hz), 7.41(1H,t,J=7.8Hz), 7.45(1H,t,J=2.1Hz), 7.51(1H,dt,J=7.8,1.5Hz), 7.55(1H,t-like), 8.10(1H,s).IR(KBr)1665,1599,1580,1559,1510,1489,1441,1227,1152,735cm<sup>-1</sup>.

### [0239]

#### 実施例 216

##### (化合物 216 の製造)

[5-[[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(SH)-イル]酢酸(278mg、0.62mmol)、3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン(0.23ml)、WSC(595mg)及び1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-1-水和物(95mg)をDMF(12ml)に混合させ、室温で15時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(100ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(50ml×5)で抽出した。

有機層を併せ、飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

water layer was extracted with ethylacetate (50 ml X 5).

It adjusted organic layer , washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =85:15 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate , 3 - it acquired [3 - [[8 - [2 - [[3 - (dimethylamino ) propyl ] amino ] - 2 -oxo ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amino ] phenoxy ] benzamide (compound 215 ) (272 mg ) as colorless crystal .

mp137-139deg C.

elemental analysis values

C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>\*0.5EtOAc  
doing

Calcd:C, 64.15;H, 7.00;N, 17.46.

Found:C, 64.36;H, 6.93;N, 17.81.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub><sub>3</sub>);de 1.63 (2 H, quintet, J=6.2Hz ), 1.98 - 2.00 (1 H, m ), 2.04 (6 H, s ), 2.13 - 2.26 (1 H, m ), 2.31(2 H, t, J=6.2Hz ), 2.46 (3 H, s ), 3.26 - 3.44 (3 H, m ), 3.58 (1 H, ddd, J=12.7, 9.7, 3.2Hz ), 3.98 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.17 (1 H, t, J=16.2Hz ), 4.36 (1 H, t, J=15.9Hz ), 4.54(1 H, q-like ), 5.64 (1 H, br ), 6.18 (1 H, br ), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.20 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 1.2Hz ), 7.41 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.45 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.51 (1 H, dt, J=7.8, 1.5Hz ) 7.55 (1 H, t-like ), 8.10 (1 H, s ).IR (KBr) 1665, 1515, 991, 580, 155, 915, 101, 489, 144, 112, 271, 152, 735 cm <sup>-1</sup>.

### [0239]

#### Working Example 2 16

##### (Production of compound 216 )

[5 - [[3 - [3 - (acetylamino ) phenoxy ] phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (S H ) -yl ] acetic acid (278 mg , 0.62mmol ), 3 - (dimethylamino ) propyl amine (0.23 ml ), mixing WSC (595 mg ) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (95 mg ) to DMF (12 ml ), 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ), it washed with water (100 ml ).

water layer was extracted with ethylacetate (50 ml X 5 ).

It adjusted organic layer , washed with saturated saline (75

~1~

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル-酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、2-[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アセトアミド(化合物 216)(285mg)を無色結晶として得た。

mp113-115 deg C.

元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values  
C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>\*<sub>H</sub><sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,63.37;H,7.15;N,17.84.

Found:C,63.28;H,7.20;N,17.82.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63(2H,quintet,J=6.1Hz), 1.95-2.05(1H,m), 2.03(6H,s), 2.12-2.25(1H,m), 2.16(3H,s), 2.31(2H,t,J=6.3Hz), 2.46(3H,s), 3.15-3.44(3H,m), 3.58(1H,ddd,J=12.9,9.6,3.8Hz), 3.93(1H,d,J=7.5Hz), 4.18(1H,t,J=16.2Hz), 4.35(1H,t,J=15.9Hz), 4.52(1H,q-like), 6.35(1H,t,J=1.8Hz), 6.39-6.44(2H,m), 6.79(1H,d,J=8.1Hz), 7.10(1H,s), 7.14(1H,t,J=8.1Hz), 7.24-7.33(2H,m), 7.55(1H,t-like), 7.58(1H,s), 8.08(1H,s).

IR(KBr)1667,1601,1557,1516,1487,1437,1258,1182,1157cm<sup>-1</sup>.

#### [0240]

#### 実施例 217

##### (化合物 217 の製造)

4-[3-[5-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(378mg、0.61mmol)を酢酸エチル(21ml)に溶解させ、4規定塩酸-酢酸エチル(3.0ml)を加えた。

混合物を室温で 20 時間攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(80ml 及び 30ml × 4)ついでジクロロメタン(30ml × 5)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラム

ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =9:1), furthermore did recrystallization with ethylacetate, 2-[5-[3-[3-(acetylamino)phenoxy]anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]-N-[3-(dimethylamino)propyl]acetamide (compound 216) (285 mg) as colorless crystal.

mp113-115deg C.

Calcd:C, 63.37;H, 7.15;N, 17.84.

Found:C, 63.28;H, 7.20;N, 17.82.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.63 (2 H, quintet, J=6.1Hz), 1.95 - 2.05 (1 H, m), 2.03 (6 H, s), 2.12 - 2.25 (1 H, m), 2.16(3 H, s), 2.31 (2 H, t, J=6.3Hz), 2.46 (3 H, s), 3.15 - 3.44 (3 H, m), 3.58 (1 H, ddd, J=12.9, 9.6, 3.8Hz), 3.93 (1 H, d, J=7.5Hz), 4.18 (1 H, t, J=16.2Hz), 4.35 (1 H, t, J=15.9Hz), 4.52 (1 H, q-like), 6.35 (1 H, t, J=1.8Hz), 6.39 - 6.44 (2 H, m), 6.79 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.10 (1 H, s), 7.14 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24- 7.33 (2 H, m), 7.55 (1 H, t-like), 7.58 (1 H, s) 8.08 (1 H, s).

IR (KBr) 1667, 1601, 1557, 1516, 1487, 1437, 1258, 1182 and 1157 cm <sup>-1</sup>.

#### [0240]

#### Working Example 2 17

##### (Production of compound 217)

4-[3-[5-[3-[3-(acetylamino)phenoxy]anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]propyl]-1-piperazine carboxylic acid t-butyl melting (378 mg, 0.61mmol) in ethylacetate (21 ml), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (3.0 ml).

mixture 20 hours was agitated with room temperature.

saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (30 ml) was added.

mixture ethylacetate (80 ml and 30 ml X 4) was extracted next with dichloromethane (30 ml X 5).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with

クロマトグラフィー(塩基性:クロロホルム→クロロホルム:メタノール=40:1、塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、N-[3-[3-[[2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(化合物 217)(279mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 elemental analysis values  
 $C_{29}H_{37}N_7O$  C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>\*0.5H<sub>2</sub>O\*0.5EtOAc  
<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O·0.  
 doing  
 5EtOAc として

Calcd:C,65.47;H,7.44;N,17.24.

Found:C,65.38;H,7.53;N,17.39.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82(2H,quintet,J=7.2Hz), 1.90-1.99(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.17(3H,s), 2.37(2H,t,J=7.4Hz), 2.45(3H,s+4H,br), 2.90(4H,t,J=5.0Hz), 3.58(1H,dt,J=12.9,5.1Hz), 3.59(1H,ddd,J=13.1,9.5,3.7Hz), 3.67(2H,t,J=7.4Hz), 3.75(1H,d,J=6.3Hz), 4.46(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.39-6.43(2H,m), 6.79(1H,d,J=6.9Hz), 7.08(1H,t,J=1.8Hz), 7.14(1H,t,J=8.0Hz), 7.26(1H,t,J=8.0Hz), 7.34(1H,d,J=8.7Hz), 7.66(1H,s), 7.98(1H,s), NH は同定していない。

IR(KBr)1674,1601,1553,1516,1487,1429,1370,1321,1260,1182,1150cm<sup>-1</sup>.

#### 【0241】

#### 実施例 218

##### (化合物 218 の製造)

[5-[[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(707mg、1.58mmol), 1-Boc-ピペラジン(883mg)、WSC(1.51g)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物(242mg)を DMF(30ml)に混合させ、室温で 15 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150 ml)を加えた後、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、4-[[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物 218)(803mg)を無色

[shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :chloroform \*chloroform :methanol =40:1, basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =85:15 ), it acquired N- [3 - [3 - [[2 -methyl -8- [3 - (1 -piperazinyl ) propyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amino ] phenoxy ] phenyl ] acetamide (compound 217 ) (279 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 65.47;H, 7.44;N, 17.24.

Found:C, 65.38;H, 7.53;N, 17.39.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.82 (2 H, quintet, J=7.2Hz ), 1.90 - 1.99 (1 H, m ), 2.05 - 2.14 (1 H, m ), 2.17 (3 H, s ), 2.37(2 H, t, J=7.4Hz ), 2.45 (3 H, s+4H, br ), 2.90 (4 H, t, J=5.0Hz ), 3.58 (1 H, dt, J=12.9, 5.1Hz ), 3.59 (1 H, ddd, J=13.1, 9.5, 3.7Hz ), 3.67 (2 H, t, J=7.4Hz ), 3.75 (1 H, d, J=6.3Hz ), 4.46 (1 H, q-like ), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.39 - 6.43 (2 H, m ), 6.79 (1 H, d, J=6.9Hz ), 7.08 (1 H, t, J=1.8Hz ), 7.14 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.26 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.34 (1 H, d, J=8.7Hz ), 7.66 (1 H, s ), 7.98 (1 H, s ), NH has not done identification .

IR (KBr) 1674, 1601, 1553, 1516, 1487, 1429, 1370, 1321, 1260, 1182and 1150 cm <sup>-1</sup>.

#### 【0241】

#### Working Example 2 18

##### (Production of compound 218 )

[5 - [[3 - [3 - (acetylamino ) phenoxy ] phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (707 mg , 1.58mmol ), 1 -Boc-piperazine (883 mg ), mixing WSC (1.51 g ) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (242 mg )to DMF (30 ml ), 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ),water (75 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate \*ethylacetate :methanol =85:15 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate , 4 - [[5 - [3 - [3 - (acetylamino ) phenoxy ] anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl itacquired (compound

結晶として得た。

mp134-136 deg C.

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>·H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,62.54;H,6.84;N,15.47.

Found:C,62.71;H,7.14;N,15.25.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48(9H,s), 1.99-2.09(1H,m), 2.16(3H,s), 2.16-2.20(1H,m), 2.43(3H,s), 3.36-3.69(10H,m), 4.04(1H,d,J=7.8Hz), 4.19(1H,t,J=16.2Hz), 4.52(1H,br), 4.76(1H,t,J=5.9Hz), 6.37(1H,t,J=2.3Hz), 6.40(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6.45(1H,dd,J=7.8,1.5Hz), 6.80(1H,d,J=8.1Hz), 7.00(1H,t-like), 7.13(1H,t,J=8.0Hz), 7.27(1H,t,J=8.1Hz), 7.38(1H,d,J=8.7Hz), 7.75(1H,brs), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1671,1599,1557,1487,1426,1256,1182,157cm<sup>-1</sup>.

#### 【0242】

#### 実施例 219

##### (化合物 219 の製造)

4-[6-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.13g、1.78mmol)をメタノール(18ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.22g)及び酢酸(0.18ml)を加えた。

混合物を室温で 23 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)で精製し、4-[6-[5-[(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物 219)(886mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>35</sub>H<sub>47</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·0.1H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values

C<sub>35</sub>H<sub>47</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>\*<sub>0.1</sub>H<sub>2</sub>O doing

218 ) (803 mg ) as colorless crystal .

mp134-136deg C.

Calcd:C, 62.54;H, 6.84;N, 15.47.

Found:C, 62.71;H, 7.14;N, 15.25.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.48 (9 H, s ), 1.99 - 2.09 (1 H, m ), 2.16 (3 H, s ), 2.16 - 2.20 (1 H, m ), 2.43(3 H, s ), 3.36 - 3.69 (10 H, m ), 4.04 (1 H, d, J=7.8Hz ), 4.19 (1 H, t, J=16.2Hz ), 4.52 (1 H, br ), 4.76 (1 H, t, J=15.9Hz ), 6.37 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.40(1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=7.8, 1.5Hz ), 6.80 (1 H, d, J=8.1Hz ), 7.00 (1 H, t-like ), 7.13 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.27 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.38 (1 H, d, J=8.7Hz ), 7.75 (1 H, brs ), 8.02 (1 H, s ).

IR (KBr) 1671, 1599, 1557, 1487, 1426, 1256, 1182 and 1157 cm <sup>-1</sup>.

#### [0242]

#### Working Example 2 19

##### (Production of compound 219 )

4 - [6 - [5 - [[3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] imino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] hexyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (1.13 g, 1.78mmol ) was melted in methanol (18 ml ).

cyanato tri hydro sodium borate (0.22 g ) and acetic acid (0.18 ml ) was added.

mixture 23 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (30 ml ), water (30 ml ) and it washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*2:1 ), 4 - [6 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] hexyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 219 ) (886 mg ) as amorphous .

elemental analysis values

C<sub>35</sub>H<sub>47</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>\*<sub>0.1</sub>H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C,65.99;H,7.47;N,13.19.

Found:C,65.77;H,7.74;N,13.36.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.36(4H,m), 1.46(9H,s), 1.50(2H,br), 1.58-1.66(2H,m), 1.86 -1.94(1H,m), 2.05-2.12(1H,m), 2.33(2H,t,J=8.1 Hz), 2.37(4H,t,J=4.8Hz), 2.46(3H,s), 3.31(1H,d t,J=12.9,4.6Hz), 3.43(4H,t,J=5.0Hz), 3.41-3.49 (1H,m), 3.63(2H,t,J=7.2Hz), 3.77(1H,d,J=6.6H z), 4.48(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.37(1 H,dd,J=8.1,1.8Hz), 6.45(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6. 92(1H,ddd,J=8.0,2.3,0.6Hz), 7.01(1H,t,J=2.1H z), 7.04-7.07(1H,m), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24 (1H,t,J=7.8Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1694,1593,1557,1472,1427,1248,1225,1 173,1150cm<sup>-1</sup>.

### 【0243】

#### 実施例 220

##### (化合物 220 の製造)

N-[3-[3-[[2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(217 mg、0.42mmol)を THF(5.0ml)に溶解させ、無水酢酸(60 μl)を加えた。

混合物を室温で 1.5 時間搅拌した。

エタノール(5.0ml)を加えた。

混合物を室温で 15 分間搅拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル → 酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、N-[3-[3-[[8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(化合物 220)(182mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O·0.5EtOAc として

elemental analysis values C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>\*H<sub>2</sub>O\*0.5EtOAc doing

Calcd:C,63.95;H,7.32;N,15.82.

Found:C,63.96;H,7.10;N,16.12.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82(2H,quintet,J= 7.1Hz), 1.88-1.97(1H,m), 2.07-2.13(1H,m), 2.0 9(3H,s), 2.17(3H,s), 2.38-2.47(6H,m), 2.45(3H, s), 3.37(1H,dt,J=12.9,4.8Hz), 3.46-3.53(1H,m), 3.48(2H,t,J=5.0Hz), 3.61-3.70(4H,m), 3.75(1H, br), 4.46(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.1Hz), 6.39-6.42 (2H,m), 6.79(1H,d,J=7.2Hz), 7.12(1H,t-like), 7.

Calcd:C, 65.99;H, 7.47;N, 13.19.

Found:C, 65.77;H, 7.74;N, 13.36.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>> );de 1.35 - 1.36 (4 H, m ), 1.46 (9 H, s ), 1.50 (2 H, br ), 1.58 - 1.66 (2 H, m ), 1.86 -1.94 (1 H, m ), 2.05 - 2.12 (1 H, m ), 2.33 (2 H, t, J=8.1Hz ), 2.37 (4 H, t, J=4.8Hz ), 2.46 (3 H, s ), 3.31 (1 H, dt, J=12.9, 4.6Hz ), 3.43 (4 H, t, J=5.0Hz ), 3.41 - 3.49 (1 H, m ), 3.63 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.77 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.48 (1 H, q-like ), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.37 (1 H, dd, J=8.1, 1.8Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz ), 6. 92(1H,ddd,J=8.0,2.3,0.6Hz), 7.01(1H,t,J=2.1H z), 7.04-7.07(1H,m), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz ), 8.01(1H,s ).

IR (KBr ) 1694, 1593, 1557, 1472, 1427, 1248, 1225, 1173 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

### [0243]

#### Working Example 2 20

##### (Production of compound 220 )

Melting N- [3 - [3 - [[2 -methyl -8- [3 - (1 -piperazinyl ) propyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amino ] phenoxy ] phenyl ] acetamide (217 mg , 0.42mmol ) in THF (5.0 ml ), it added acetic anhydride (60;μl ) .

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

ethanol (5.0 ml ) was added.

mixture 15 min was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =9 : 1 ), it acquired N- [3 - [3 - [[8 - [3 - (4 -acetyl -1- piperazinyl ) propyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amino ] phenoxy ] phenyl ] acetamide (compound 220 ) (182 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 63.95;H, 7.32;N, 15.82.

Found:C, 63.96;H, 7.10;N, 16.12.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>> );de 1.82 (2 H, quintet, J=7.1Hz ), 1.88 - 1.97 (1 H, m ), 2.07 - 2.13 (1 H, m ), 2.09 (3 H, s ), 2.17(3 H, s ), 2.38 - 2.47 (6 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.37 (1 H, dt, J=12.9, 4.8Hz ), 3.46 - 3.53 (1 H, m ), 3.48 (2 H, t, J=5.0Hz ), 3.61 -3.70 (4 H, m ), 3.75 (1 H, br), 4.46 (1 H, br), 6.33 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.39 - 6.42 (2 H, m ), 6.79 (1 H, d, J=7.2Hz ), 7.12 (1 H, t-like ), 7.14 (1

14(1H, t, J=8.1Hz), 7.26(1H, t, J=7.8Hz), 7.32(1H, d, J=7.8Hz), 7.67(1H, brs), 7.98(1H, s).

IR(KBr) 1601, 1555, 1516, 1487, 1429, 1258, 1184, 157cm<sup>-1</sup>.

#### [0244]

##### 実施例 221

###### (化合物 221)

4-[[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(694mg、1.13mmol)を酢酸エチル(16.8ml)に溶解させ、4規定塩酸-酢酸エチル(5.6ml)を加えた。

混合物を室温で 17.5 時間攪拌した。

トリエチルアミン(4.7ml)ついで酢酸エチル(50ml)を加えた。

混合物を濾過し、濾液に水(30ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(150ml 及び 50ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル-酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、N-[3-[3-[[2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(化合物 221)(455mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 elemental analysis values

C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·0.5H<sub>2</sub>O·0.5EtOAc  
doing  
5EtOAc とし  
て

Calcd:C, 63.36; H, 6.74; N, 17.24.

Found:C, 63.43; H, 6.63; N, 17.37.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.08(1H, m), 2.14-2.22(1H, m), 2.16(3H, s), 2.43(3H, s), 2.87(2H, t, J=5.0Hz), 2.94(2H, t, J=4.8Hz), 3.39(1H, dt, J=12.3, 4.9Hz), 3.52-3.69(5H, m), 4.07(1H, br), 4.17(1H, t, J=15.9Hz), 4.52(1H, br), 4.77(1H, t, J=16.5Hz), 6.36(1H, t, J=2.1Hz), 6.38-6.41(1H, m), 6.45(1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 6.80(1H, dd, J=8.1, 1.8Hz), 6.99(1H, t, J=2.1Hz), 7.13(1H, t, J=8.0Hz), 7.26(1H, t, J=8.1Hz), 7.39(1H, d, J=8.7Hz), 7.89(1H, s), 8.01(1H, s), NH は同定していない。

H, t, J=8.1Hz), 7.26 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.32 (1 H, d, J=7.8Hz), 7.67 (1 H, brs) 7.98 (1 H, s).

IR (KBr) 1601, 1555, 1516, 1487, 1429, 1258, 1184 and 1157 cm <sup>-1</sup>.

#### [0244]

##### Working Example 2 21

###### (compound 221 )

4 - [[5 - [3 - [3 - (acetylamino) phenoxy ] anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl melting (694 mg , 1.13mmol ) in ethylacetate (16.8 ml ), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (5.6 ml ).

mixture 17.5 hours was agitated with room temperature .

triethylamine (4.7 ml ) ethylacetate (50 ml ) was added next.

mixture was filtered, water (30 ml ) was added to filtrate .

mixture was extracted with ethylacetate (150 ml and 50 ml ).

You washed organic layer with saturated saline (30 ml ), dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =85:15 ), it acquired N- [3 - [3 - [[2 -methyl -8 - [2 -oxo -2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amino ] phenoxy ] phenyl ] acetamide (compound 221 ) (455 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 63.36; H, 6.74; N, 17.24.

Found:C, 63.43; H, 6.63; N, 17.37.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ):δ 1.94 - 2.08 (1 H, m). 2.14 - 2.22 (1 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.43 (3 H, s), 2.87(2 H, t, J=5.0Hz), 2.94 (2 H, t, J=4.8Hz), 3.39 (1 H, dt, J=12.3, 4.9Hz), 3.52 - 3.69 (5 H, m), 4.07 (1 H, br), 4.17 (1 H, t, J=15.9Hz), 4.52 (1 H, br), 4.77 (1 H, t, J=16.5Hz), 6.36 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.38 - 6.41 (1 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 6.80 (1 H, dd, J=8.1, 1.8Hz), 6.99 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.13 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.26 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.39 (1 H, d, J=8.7Hz), 7.89 (1 H, s), 8.01 (1 H, s ) NH has not done identification .

IR(KBr)1644,1601,1557,1514,1487,1437,1260,1  
182,1157,731cm<sup>-1</sup>.

## 【0245】

## 実施例 222

## (化合物 222)

4-[6-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(793 mg、1.25mmol)を酢酸エチル(18.8ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(6.25ml)を加えた。

混合物を室温で 22.5 時間攪拌した。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(150ml 及び 30ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[6-(1-ピペラジニル)ヘキシル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 222)(615mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34-1.36(4H,m), 1.51-1.66(4H,m), 1.86-1.96(1H,m), 2.05-2.12(1 H,m), 2.31(2H,t,J=7.5Hz), 2.41(4H,br), 2.46(3 H,s), 2.89(4H,t,J=5.0Hz), 3.31(1H,dt,J=13.2,5.0 Hz), 3.45(1H,ddd,J=13.1,9.8,3.4Hz), 3.63(2H,d d,J=7.7,5.9Hz), 3.77(1H,d,J=6.6Hz), 4.49(1H,q, J=4.8Hz), 6.34(1H,t,J=2.0Hz), 6.37(1H,ddd,J=8.1,2.3,0.8Hz), 6.45(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.92(1 H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.01(1H,s), NH は同定していない。

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1  
148cm<sup>-1</sup>.

## 【0246】

## 実施例 223

## (化合物 223 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[5 -(1-ピペラジニル)ペンチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(187mg)を水(3.5

IR (KBr )

164,416,011,557,151,414,871,437,126,011,821,157,731 cm  
<sup>-1</sup>.

## [0245]

## Working Example 2 22

## (compound 222 )

4 - [ 6 - [ 5 - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6 , 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] hexyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl melting ( 793 mg , 1.25mmol ) in ethylacetate ( 18.8 ml ), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate ( 6.25 ml ).

mixture 22.5 hours was agitated with room temperature .

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid ( 30 ml ) was added.

mixture was extracted with ethylacetate ( 150 ml and 30 ml ).

You washed organic layer with saturated saline ( 30 ml ), dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =9 :1 ), N- [3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 -[ 6 - ( 1 -piperazinyl ) hexyl ] - 5 , 6 , 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 222 ) ( 615 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub><sub>>3</sub> );de 1.34 - 1.36 ( 4 H , m ), 1.51 - 1.66 ( 4 H , m ), 1.86 - 1.96 ( 1 H , m ), 2.05 - 2.12 ( 1 H , m ), 2.31 ( 2 H , t , J=7.5Hz ), 2.41 ( 4 H , br ), 2.46 ( 3 H , s ), 2.89 ( 4 H , t , J=5.0Hz ), 3.31 ( 1 H , dt , J=13.2 , 5.0Hz ), 3.45 ( 1 H , ddd , J=13.1 , 9.8 , 3.4Hz ), 3.63 ( 2 H , dd , J=7.7 , 5.9Hz ), 3.77 ( 1 H , d , J=6.6Hz ), 4.49 ( 1 H , q , J=4.8Hz ), 6.34 ( 1 H , t , J=2.0Hz ), 6.37 ( 1 H , ddd , J=8.1 , 2.3 , 0.8Hz ), 6.45 ( 1 H , dd , J=7.8 , 2.1Hz ), 6.92 ( 1 H , ddd , J=8.2 , 2.3 , 1.0Hz ), 7.01 ( 1 H , t , J=2.1Hz ), 7.06 ( 1 H , ddd , J=8.0 , 2.0 , 0.8Hz ), 7.16 ( 1 H , t , J=8.1Hz ), 7.24 ( 1 H , t , J=8.0Hz ), 8.01 ( 1 H , s ) NH has not done identification .

IR (KBr ) 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1223 and 1148 cm <sup>-1</sup>.

## [0246]

## Working Example 2 23

## (Production of compound 223 )

N- [3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 -[ 5 - ( 1 -piperazinyl ) pentyl ] - 5 , 6 , 7 and 8 -tetrahydro pyrido water ( 3.5 ml ) and melting [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ( 187

ml)及び THF(3.5ml)に溶解させ、炭酸カリウム(99mg)を加えた。

クロロギ酸エチル(51 μl)を加えた。

混合物を室温で3時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1)で精製し、4-[5-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ビリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-1-ビペラジンカルボン酸エチル(化合物223)(169mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.33(2H,quintet,J=7.7Hz), 1.56(2H,quintet,J=7.7Hz), 1.63(2H,quintet,J=7.3Hz), 1.85-1.96(1H,m), 2.04-2.14(1H,m), 2.34(2H,t,J=7.5Hz), 2.39(4H,t,J=5.0Hz), 2.46(3H,s), 3.31(1H,dt,J=12.9,4.8Hz), 3.41-3.50(1H,m), 3.48(4H,t,J=5.1Hz), 3.64(2H,t,J=7.2Hz), 3.81(1H,br), 4.13(2H,q,J=7.1Hz), 4.49(1H,q,J=4.5Hz), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.36-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.5,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1684,1593,1557,1514,1487,1472,1429,1248,1225,1148cm<sup>-1</sup>.

#### [0247]

#### 実施例 224

##### (化合物224の製造)

N-[3-[3-[2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ビペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(317mg, 0.61mmol)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(127mg)を加えた。

2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(82mg)及びヨウ化ナトリウム(23mg)を加えた。

混合物を50deg Cで5.5時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

mg) in THF (3.5 ml ), it added potassium carbonate (99 mg).

ethyl chloroformate (51 μl) was added.

mixture 3 hours was agitated with room temperature.

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuronatogurafii](basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*1:1), 4-[5-[5-[3-(3-chlorophenoxy)anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]pentyl]-1-piperazine carboxylic acid ethyl it acquired (compound 223) (169 mg) as oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ 1.26 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.33 (2 H, quintet, J=7.7 Hz), 1.56 (2 H, quintet, J=7.7 Hz), 1.63 (2 H, quintet, J=7.3 Hz), 1.85 - 1.96 (1 H, m), 2.04-2.14 (1 H, m), 2.34 (2 H, t, J=7.5 Hz), 2.39 (4 H, t, J=5.0 Hz), 2.46 (3 H, s), 3.31 (1 H, dt, J=12.9, 4.8 Hz), 3.41-3.50 (1 H, m), 3.48 (4 H, t, J=5.1 Hz), 3.64 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.81 (1 H, br), 4.13 (2 H, q, J=7.1 Hz), 4.49 (1 H, q, J=4.5 Hz), 6.34 (1 H, t, J=2.1 Hz), 6.36 - 6.39 (1 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.5, 0.8 Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1 Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1 Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1 Hz), 8.01 (1 H, s).

IR (KBr) 1684, 1593, 1557, 1514, 1487, 1472, 1429, 1248, 1225 and 1148 cm <sup>-1</sup>.

#### [0247]

#### Working Example 2 24

##### (Production of compound 224)

Suspension doing N-[3-[3-[2-methyl-8-[2-oxo-2-(1-piperazinyl)ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5-yl]amino]phenoxy]phenyl]acetamide (317 mg, 0.61 mmol) in THF (10 ml), it added potassium carbonate (127 mg).

2-chloro-N,N-dimethylacetamide (82 mg) and sodium iodide (23 mg) was added.

mixture 5.5 hours was agitated with 50 deg C.

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、2-[4-[[5-[3-[アセチルアミノ]フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセチル]-1-ピペラジニル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 224)(131mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.05(1H,br), 2.14-2.20(1H,m), 2.17(3H,s), 2.43(3H,s), 2.56(2H,t,J=5.1Hz), 2.63(2H,t,J=4.8Hz), 2.97(3H,s), 3.07(3H,s), 3.23(2H,s), 3.38(1H,dt,J=12.3,4.8Hz), 3.59-3.67(5H,m), 4.05(1H,d,J=7.2Hz), 4.18(1H,t,J=15.9Hz), 4.51(1H,br), 4.77(1H,t,J=15.9Hz), 6.36(1H,t,J=2.1Hz), 6.40(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.45(1H,d,J=7.5Hz), 6.80(1H,d,J=8.1Hz), 6.99(1H,t-like), 7.13(1H,t,J=8.1Hz), 7.27(1H,t,J=8.1Hz), 7.39(1H,d,J=7.5Hz), 7.81(1H,brs), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1645,1601,1557,1508,1487,1439,1260,1184,1157cm<sup>-1</sup>.

#### 【0248】

##### 実施例 225

###### (化合物 225 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(206mg)を水(4.0ml)及び THF(4.0ml)に溶解させ、炭酸カリウム(112mg)を加えた。

クロロギ酸エチル(58 μl)を加えた。

混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1)で精製し、4-[4-[[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジカルボン酸エチル(化合物 225)(188mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.52(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.64(2H,quintet,J=7.3Hz), 1.85-1.96(1H,m), 2.02-2.14(1H,m), 2.39(4H,t,J=4.8Hz), 2.40(2H,t,J=7.5Hz), 2.46(3H,s), 3.32(1H,dt,J=12.6,4.7Hz), 3.42-3.50(1H,m), 3.

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :ethylacetate

\*ethylacetate :methanol =9 : 1 ), 2 - [4 - [[5 - [3 - [3 - (acetylamino ) phenoxy ] anilino ] - 2 - methyl - 6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 - d ] pyrimidine - 8 (5 H ) -yl ] acetyl ] - 1 -piperazinyl ] -N, N- dimethylacetamide it acquired (compound 224 ) (131 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.05 (1 H, br ), 2.14 - 2.20 (1 H, m ), 2.17 (3 H, s ), 2.43 (3 H, s ), 2.56 (2 H, t, J=5.1Hz ), 2.63(2 H, t, J=4.8Hz ), 2.97 (3 H, s ), 3.07 (3 H, s ), 3.23 (2 H, s ), 3.38 (1 H, dt, J=12.3, 4.8Hz ), 3.59 - 3.67 (5 H, m ), 4.05 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.18(1 H, t, J=15.9Hz ), 4.51 (1 H, br ), 4.77 (1 H, t, J=15.9Hz ), 6.36 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.40 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz ), 6.45 (1 H, d, J=7.5Hz ), 6.80 (1 H, d, J=8.1Hz ), 6.99 (1 H, t-like ), 7.13 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.27 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.39 (1 H, d, J=7.5Hz ) 7.81 (1 H, brs ), 8.01 (1 H, s ).

IR (KBr) 1645, 1601, 1557, 1508, 1487, 1439, 1260, 1184 and 1157 cm <sup>1</sup>.

#### 【0248】

##### Working Example 2 25

###### (Production of compound 225 )

N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 - methyl - 8 - [4 - (1 - piperazinyl ) butyl ] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro pyrido water (4.0 ml ) and melting [2 and 3 - d ] pyrimidine - 5 - amine (206 mg ) in THF (4.0 ml ), it added potassium carbonate (112 mg ).

ethyl chloroformate (58;μl) was added.

mixture 2.5 hours was agitated with room temperature .

ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*1:1 ), 4 - [4 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 - methyl - 6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 - d ] pyrimidine - 8 (5 H ) -yl ] butyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid ethyl it acquired (compound 225 ) (188 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.52 (2 H, quintet, J=7.1Hz ), 1.64 (2 H, quintet, J=7.3Hz ), 1.85 - 1.96 (1 H, m ), 2.02 - 2.14(1 H, m ), 2.39 (4 H, t, J=4.8Hz ), 2.40 (2 H, t, J=7.5Hz ), 2.46 (3 H, s ), 3.32 (1 H, dt, J=12.6, 4.7Hz ), 3.42 - 3.50 (1 H, m ), 3.48

48(4H,t,J=5.0Hz), 3.66(2H,t,J=7.1Hz), 3.81(1H, d,J=5.4Hz), 4.13(2H,q,J=7.2Hz), 4.49(1H,q,J=4.2Hz), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.36-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=8.3,1.4Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.2,2.3, 1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.0Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.1, 2.1,1.2Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1686,1593,1555,1512,1472,1431,1246,1227,1148,1130cm<sup>-1</sup>.

#### 【0249】

#### 実施例 226

##### (化合物 226 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[6-(1-ピペラジニル)ヘキシル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(202mg)を水(4.0ml)及び THF(4.0ml)に溶解させ、炭酸カリウム(104mg)を加えた。

クロロギ酸エチル(54μl)を加えた。

混合物を室温で 3 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1)で精製し、4-[6-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸エチル(化合物 226)(183mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.34-1.36(4H,m), 1.48-1.53(2H,m), 1.61(2H,q uintet,J=7.1Hz), 1.85-1.95(1H,m), 2.03-2.14(1 H,m), 2.33(2H,t,J=7.7Hz), 2.38(4H,t,J=5.0Hz), 2.46(3H,s), 3.31(1H,dt,J=12.9,4.8Hz), 3.41-3.48 (1H,m), 3.48(4H,t,J=5.0Hz), 3.63(2H,t,J=7.2H z), 3.81(1H,d,J=6.0Hz), 4.13(2H,q,J=7.1Hz), 4.49(1H,q,J=4.2Hz), 6.34(1H,t,J=2.0Hz), 6.36-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=8.3,1.7Hz), 6.91(1H,dd d,J=8.3,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,1.9,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)2932,1696,1593,1557,1514,1472,1429,1289, 1246,1227,1148,1132,999 cm<sup>-1</sup>.

#### IR

(KBr)293,216,961,593,155,715,141,472,142,912,891,246,122,711,481,132,999,1696, 1593, 1557, 1514, 1472, 1429, 1289, 1246, 1227, 1148, 1132 and 999 cm<sup>-1</sup>.

(4 H, t, J=5.0Hz), 3.66(2 H, t, J=7.1Hz), 3.81 (1 H, d, J=5.4Hz), 4.13 (2 H, q, J=7.2Hz), 4.49 (1 H, q, J=4.2Hz), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.36 - 6.39 (1 H, m ), 6.45 (1 H, dd, J=8.3, 1.4Hz ), 6.91(1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.0Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 1.2Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ) 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz ), 8.02 (1 H, s ).

IR (KBr) 1686, 1593, 1555, 1512, 1472, 1431, 1246, 1227, 1148 and 1130 cm <sup>-1</sup>.

#### [0249]

#### Working Example 2 26

##### (Production of compound 226 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [ 6 - ( 1 -piperazinyl ) hexyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido water (4.0 ml ) and melting [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (202 mg ) in THF (4.0 ml ), it added potassium carbonate (104 mg ).

ethyl chloroformate (54;μl) was added.

mixture 3 hours was agitated with room temperature .

ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*1:1 ), 4 - [ 6 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] hexyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid ethyl it acquired (compound 226 ) (183 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub><sub>>3</sub> );de 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.34 - 1.36 (4 H, m ), 1.48 - 1.53 (2 H, m ), 1.61 (2 H, quintet, J=7.1Hz ), 1.85 - 1.95 (1 H, m ), 2.03 - 2.14 (1 H, m ), 2.33 (2 H, t, J=7.7Hz ), 2.38 (4 H, t, J=5.0Hz ), 2.46 (3 H, s ), 3.31 (1 H, dt, J=12.9, 4.8Hz ), 3.41 -3.48 (1 H, m ), 3.48 (4 H, t, J=5.0Hz ), 3.63 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.81 (1 H, d, J=6.0Hz ), 4.13 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.49 (1 H, q, J=4.2Hz ), 6.34 (1 H, t, J=2.0Hz ), 6.36 -6.39 (1 H, m ), 6.45 (1 H, dd, J=8.3, 1.7Hz ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz ) 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 1.9, 1.1Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.01 (1 H, s ).

## 【0250】

## 実施例 227

## (化合物 227)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-オキソ-1-ピペリジニル)エチル]アセトアミド(195mg, 0.36mmol)、エトキシアミン塩酸塩(52mg)及びピリジン(72μl)をメタノール(4.0ml)に混合させ、60 deg Cで1.5時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-[4-(エトキシイミノ)-1-ピペリジニル]エチル]アセトアミド(化合物 227 の製造)(146mg)を無色結晶として得た。

mp108-109 deg C.

元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>CIN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>として

Calcd:C,62.88;H,6.47;N,16.56.

Found:C,62.53;H,6.19;N,16.47.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(3H,t,J=7.1Hz), 1.96-2.05(1H,m), 2.13-2.19(1H,m), 2.23(2H,t,J=5.9Hz), 2.44-2.54(8H,m), 2.48(3H,s), 3.37(2H,q,J=5.7Hz), 3.45(1H,dt,J=12.6,4.8Hz), 3.62(1H,ddd,J=12.7,9.5,3.4Hz), 3.82(1H,d,J=7.2Hz), 4.06(2H,q,J=7.1Hz), 4.21(1H,d,J=15.6Hz), 4.33(1H,d,J=15.6Hz), 4.56(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.39(1H,dd,J=8.3,2.0Hz), 6.45(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.72(1H,t-like), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.6,1.2Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.05-7.08(1H,m), 7.17(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.12(1H,s).

IR(KBr)1669,1586,1559,1514,1489,1472,1429,1337,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

## 【0251】

## 実施例 228

## [0250]

## Working Example 2 27

## (compound 227 )

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N-[2 - (4 -oxo -1 -bipyridinyl ) ethyl ] acetamide (195 mg , 0.36mmol ), ethoxy amine acetate (52 mg ) and mixing pyridine (72;μl) to methanol (4.0 ml ), 1.5 hours it agitated with 60 deg C.

ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N - itacquired [2 - [4 - (ethoxyimino ) - 1 -bipyridinyl ] ethyl ] acetamide (Production of compound 227 ) (146 mg ) as colorless crystal .

mp108-109deg C.

elemental analysis values C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>CIN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> doing

Calcd:C, 62.88;H, 6.47;N, 16.56.

Found:C, 62.53;H, 6.19;N, 16.47.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.24 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.96 - 2.05 (1 H, m ), 2.13 - 2.19 (1 H, m ), 2.23 (2 H, t, J=5.9Hz ), 2.44 - 2.54 (8 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 3.37 (2 H, q, J=5.7Hz ), 3.45 (1 H, dt, J=12.6, 4.8Hz ), 3.62 (1 H, ddd, J=12.7, 9.5, 3.4Hz ), 3.82 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.06 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.21 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.33 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.56 (1 H, q-like ), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.39 (1 H, dd, J=8.3, 2.0Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz ), 6.72 (1 H, t-like ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.6, 1.2Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.05 - 7.08 (1 H, m ), 7.17 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.12 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1669, 1586, 1559, 1514, 1489, 1472, 1429, 1337, 1223 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

## [0251]

## Working Example 2 28

## (化合物 228 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[6-(1-ピペラジニル)ヘキシル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(234mg、0.44mmol)を THF(5.0ml)に溶解させ、無水酢酸(62μl)を加えた。

混合物を室温で 2 時間攪拌した。

エタノール(1.0ml)を加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[8-[6-(4-アセチル-1-ピペラジニル)]ヘキシル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 228)(189mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34-1.43(4H,m), 1.46-1.51(2H,m), 1.61(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.85-1.96(1H,m), 2.03-2.12(1H,m), 2.08(3H,s), 2.29-2.44(6H,m), 2.46(3H,s), 3.31(1H,dt,J=12.6, 4.7Hz), 3.41-3.50(1H,m), 3.46(2H,t,J=5.1Hz), 3.60-3.65(4H,m), 3.82(1H,d,J=5.7Hz), 4.49(1H, q,J=4.2Hz), 6.34(1H,t,J=2.0Hz), 6.35-6.39(1H, m), 6.45(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.4,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.1,2.1,1.2Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t, J=8.1Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1636,1593,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1148,999,735cm<sup>-1</sup>.

## 【0252】

## 実施例 229

## (化合物 229 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[6-(1-ピペラジニル)ヘキシル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(178mg、0.33mmol)を THF(4.0ml)に溶解させた後、エチルイソシアート(29μl)を加えた。

混合物を室温で 2 時間攪拌した。

エタノール(1.0ml)を加え、30 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、4-[6-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-N-エチル-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物

## (Production of compound 228 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 6 - ( 1 -piperazinyl ) hexyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido melting [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ( 234 mg , 0.44mmol ) in THF ( 5.0 ml ), it added acetic anhydride ( 62;μl ).

mixture 2 hours was agitated with room temperature .

Including ethanol ( 1.0 ml ), 1 hour it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), N- [ 8 - [ 6 - ( 4 -acetyl -1- piperazinyl ) ] hexyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amine ( compound 228 ) (189 mg )as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.34 - 1.43 (4 H, m ), 1.46 - 1.51 (2 H, m ), 1.61 (2 H, quintet, J=7.1Hz ), 1.85 - 1.96 (1 H, m ), 2.03 - 2.12 (1 H, m ), 2.08 (3 H, s ), 2.29 - 2.44 (6 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.31 (1 H, dt, J=12.6, 4.7Hz ), 3.41 - 3.50(1 H, m ), 3.46 (2 H, t, J=5.1Hz ), 3.60 - 3.65 (4 H, m ), 3.82 (1 H, d, J=5.7Hz ), 4.49 (1 H, q, J=4.2Hz ), 6.34 (1 H, t, J=2.0Hz ), 6.35 - 6.39(1 H, m ), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.4, 2.4, 0.9Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 1.2Hz ) 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.01 (1 H, s ).

## IR (KBr)

163,615,931,557,151,414,891,472,142,912,231,148,999,735 cm <sup>-1</sup>.

## [0252]

## Working Example 2 29

## (Production of compound 229 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 6 - ( 1 -piperazinyl ) hexyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ( 178 mg , 0.33mmol )after melting, ethyl isocyanate ( 29;μl ) was added to THF ( 4.0 ml ).

mixture 2 hours was agitated with room temperature .

Including ethanol ( 1.0 ml ), 30 min it agitated.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ), 4 - [ 6 - [ 5 - [ 3 -( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] hexyl ] -N-ethyl -1- piperazine carboxamide it acquired ( compound 229 )

物 229)(190mg)をアモルファスとして得た。

(190 mg ) as amorphous .

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>C elemental analysis values  
IN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>・1/3H<sub>2</sub>O として C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>C<sub>7</sub>O<sub>2</sub>\*1/3H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,64.74;H,7.35;N,16.02.

Found:C,64.55;H,7.43;N,15.75.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14(3H,t,J=7.2Hz), 1.34-1.36(4H,m), 1.50(2H,br), 1.61(2H,quinte t,J=7.1Hz), 1.87-1.96(1H,m), 2.05-2.12(1H,m), 2.34(2H,t,J=7.5Hz), 2.41(4H,t,J=5.1Hz), 2.46(3 H,s), 3.23-3.33(3H,m), 3.36(4H,t,J=5.1Hz), 3.4 6(1H,ddd,J=13.1,10.0,3.2Hz), 3.63(2H,t,J=7.1Hz), 3.77(1H,d,J=5.7Hz), 4.36(1H,t,J=4.8Hz), 4.48(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.36-6.39(1 H,m), 6.45(1H,dd,J=8.6,2.0Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,dd d,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1 H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1595,1553,1489,1472,1429,1260,1223,1 148cm<sup>-1</sup>.

### [0253]

#### 実施例 230

##### (化合物 230 の製造)

2-メチル-9-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.3g)、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(0.9g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(25ml)に加え、ディンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色結晶(0.31g)を得た。

結晶(0.2g)をエタノール(50ml)に溶かし、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温で攪拌した。

水を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-

Calcd:C, 64.74;H, 7.35;N, 16.02.

Found:C, 64.55;H, 7.43;N, 15.75.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.14 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.34 - 1.36 (4 H, m ), 1.50 (2 H, br ), 1.61 (2 H, quintet, J=7.1Hz ), 1.87 - 1.96(1 H, m ), 2.05 - 2.12 (1 H, m ), 2.34 (2 H, t, J=7.5Hz ), 2.41 (4 H, t, J=5.1Hz ), 2.46 (3 H, s ), 3.23 - 3.33 (3 H, m ), 3.36(4 H, t, J=5.1Hz ), 3.4 6(1H,ddd,J=13.1,10.0,3.2Hz), 3.63 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.77 (1 H, d, J=5.7Hz ), 4.36 (1 H, t, J=4.8Hz ), 4.48 (1 H, q-like ), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.36 - 6.39(1 H, m ), 6.45 (1 H, dd, J=8.6, 2.0Hz ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ) 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.02 (1 H, s ).

IR (KBr) 1595, 1553, 1489, 1472, 1429, 1260, 1223 and 1148 cm <sup>-1</sup>.

### [0253]

#### Working Example 2 30

##### (Production of compound 230 )

overnight reflux it did 2 -methyl -9-propyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.3 g ), 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (0.9 g ), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (25 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),colorless crystal (0.31 g ) was acquired.

It melted crystal (0.2 g ) in ethanol (50 ml ), it agitated with room temperature including sodium borohydride \* of excess .

Including water, it concentrated, extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),N-[4 - (4 -chlorophenoxy )

(2-メチル-9-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 230)(0.17g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.59-1.76 (2H, m), 1.96-2.14 (4 H, m), 2.48 (3H, s), 3.30-3.48 (2H, m), 3.61-3.80 (2H, m), 3.87 (1H, br), 4.60-4.64 (1H, m), 6.49 (2H, d, J = 4.5 Hz), 6.81-6.86 (4H, m), 7.21 (2H, d, J = 4.5 Hz), 8.06 (1H, s).

#### 【0254】

##### 実施例 231

###### (化合物 231 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.35g)、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.4g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色結晶(0.46g)を得た。

結晶(0.36g)をメタノール(20ml)に溶かし、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温で攪拌した。

水を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 231)(0.25g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.32 (6H, m), 1.94-2.13 (4H, m), 2.75 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.33-3.41 (1H, m), 3.59-3.63 (1H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.85 (1H, br), 7.21 (2H, d, J = 4.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz).

#### 【0255】

##### 実施例 232

phenyl ] -N- it acquired (2 -methyl -9-propyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 230 ) (0.17 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 0.96 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.59 - 1.76 (2 H, m ), 1.96 - 2.14 (4 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 3.30 -3.48 (2 H, m ), 3.61 - 3.80 (2 H, m ), 3.87 (1 H, br ), 4.60 - 4.64 (1 H, m ), 6.49 (2 H, d, J=4.5Hz ), 6.81 - 6.86(4 H, m ), 7.21 (2 H, d, J=4.5Hz ), 8.06 (1 H, s ).

#### [0254]

##### Working Example 2 31

###### (Production of compound 231 )

overnight reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.35 g ), 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.4 g ), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (20 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),colorless crystal (0.46 g ) was acquired.

It melted crystal (0.36 g ) in methanol (20 ml ), it agitated with room temperature including sodium borohydride \* of excess .

Including water, it concentrated, extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 231 ) (0.25 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.20 - 1.32 (6 H, m ), 1.94 - 2.13 (4 H, m ), 2.75 (2 H, q, J=7.6Hz ), 3.33 - 3.41 (1 H, m ), 3.59 - 3.63 (1 H, m ), 3.67 (2 H, q, J=7.0Hz ), 3.85 (1 H, br ), 7.21 (2 H, d, J=4.5Hz ), 8.09 (1 H, d, J=7.6Hz ).

#### [0255]

##### Working Example 2 32

## (化合物 232 の製造)

9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.35g)、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.33g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色結晶(0.65g)を得た。

メタノール(75ml)に溶かし、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温で攪拌した。

水を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物232)(0.34g)を無色結晶として得た。

mp.100.5-104 deg C

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.46-0.63 (2H, m), 0.77-0.91 (2H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.86-2.06 (4H, m), 2.83 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.87-2.94(1H, m), 3.39-3.58 (4H, m), 3.88 (1H, br), 4.43-4.47 (1H, m), 6.44 (2H,d, J = 8.7 Hz), 6.79-6.85 (4H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.17 (1H,s).

## 【0256】

## 実施例 233

## (化合物 233 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.35g)、2-(フェニルチオ)アニリン(1.3g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(15ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて 2 週間還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

## (Production of compound 232 )

overnight reflux it did 9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.35 g ), 4 - ( 4 -chlorophenoxy ) aniline (1.33 g ), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (20 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukomatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),pale yellow crystal (0.65 g ) was acquired.

It melted in methanol (75 ml ), it agitated with room temperature including the sodium borohydride \* of excess .

Including water, it concentrated, extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukomatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),N- [4 - ( 4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 232 ) (0.34 g ) as colorless crystal .

mp.100.5-104deg C

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 0.46 - 0.63 (2 H, m ), 0.77 - 0.91 (2 H, m ), 1.33 (3 H, t, J=7.6Hz ), 1.86 - 2.06 (4 H, m ), 2.83 (2 H, q, J=7.6Hz ), 2.87 - 2.94 (1 H, m ), 3.39 - 3.58 (4 H, m ), 3.88 (1 H, br ), 4.43 - 4.47 (1 H, m ), 6.44(2 H, d, J=8.7Hz ), 6.79 - 6.85 (4 H, m ), 7.21 (2 H, d, J=8.7Hz ), 8.17 (1 H, s ).

## [0256]

## Working Example 2 33

## (Production of compound 233 )

2 weeks reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.35 g ), 2 - (phenylthio ) aniline (1.3 g ),p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (15 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色結晶(0.53g)を得た。

結晶(0.1g)を THF(5ml)に溶かし、窒素雰囲気下、氷冷にて、ボラン—THF 溶液(1M、0.5ml)を滴下した。

氷冷、3 時間攪拌後、ボラン—THF 溶液(1M、0.3ml)を滴下し氷冷、1 時間攪拌した。

1N 塩酸を加え攪拌後、1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]アミン(化合物 233)(0.024g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.67-2.05 (4H, m), 2.72 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.08-3.17 (1H, m), 3.32 - 3.40 (1H, m), 3.59 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.57-4.63 (1H, m), 5.12 (1H,d, J = 2.7 Hz), 6.52 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.70 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.03-7.12 (3H, m), 7.18-7.32 (3H, m), 7.50 (1H, d, J= 7.8 Hz), 7.88 (1H, s).

#### 【0257】

#### 実施例 234

##### (化合物 234 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.2g)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.6g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(7.5ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色オイルを得た。

メタノール(20ml)に溶かし、酢酸(0.1ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.1g)を加え、室温、3

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),colorless crystal (0.53 g ) was acquired.

crystal (0.1 g ) was melted in THF (5 ml ), under nitrogen atmosphere , with the ice cooling , borane \*THF solution (1 M, 0.5ml ) was dripped.

After ice cooling , 3 hours agitating, it dripped borane \*THF solution (1 M, 0.3ml ) and ice cooling , 1 hour agitated.

After agitating, solvent was removed including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid including 1 Nhydrochloric acid .

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) -N-itacquired [ 2 - (phenylthio ) phenyl ] amine (compound 233 ) (0.024 g ) as pale yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.16 (3 H, t, J=7.0Hz ), 1.28 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.67 - 2.05 (4 H, m), 2.72 (2 H, q, J=7.5Hz ), 3.08 - 3.17(1 H, m), 3.32 - 3.40 (1 H, m), 3.59 (2 H, q, J=7.0Hz ), 4.57 - 4.63 (1 H, m), 5.12 (1 H, d, J=2.7Hz ), 6.52 (1 H, d, J=7.5Hz ), 6.70(1 H, t, J=7.5Hz ), 7.03 - 7.12 (3 H, m), 7.18 - 7.32 (3 H, m), 7.50 (1 H, d, J=7.8Hz ), 7.88 (1 H, s).

#### [0257]

#### Working Example 2 34

##### (Production of compound 234 )

overnight reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.2 g ), 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.6 g ), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (7.5 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),colorless oyl was acquired.

It melted in methanol (20 ml ), room temperature , 3 hours it agitated acetic acid (0.1 ml ),including cyano tri hydro sodium

時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 234)(0.21g)を淡黄色結晶として得た。

mp.77-79 deg C

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18-1.31 (6H, m), 1.91-2.08 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.29-3.37 (1H, m), 3.55-3.68 (3H, m), 4.08 (1H, br), 4.60-4.66 (1H, m), 6.17-6.19 (1H, m), 6.29-6.33 (2H, m), 6.83-6.87 (1H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.08 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, t, J= 8.1 Hz), 8.06 (1H, s).

#### 【0258】

#### 実施例 235

##### (化合物 235 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.2g)、3-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(0.65g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(7.5ml)に加え、ディンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、褐色オイルを得た。

メタノール(20ml)に溶かし、酢酸(0.1ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.1g)を加え、室温、3時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-[(4-クロロフェニル)チオ]フェニル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 235)(0.

borate (0.1 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H-[pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 234 )(0.21 g ) as pale yellow crystal .

mp.77-79deg C

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.18 - 1.31 (6 H, m ), 1.91 - 2.08 (4 H, m ), 2.74 (2 H, q, J=7.6Hz ), 3.29 - 3.37 (1 H, m ), 3.55 - 3.68 (3 H, m ), 4.08 (1 H, br ), 4.60 - 4.66 (1 H, m ), 6.17 - 6.19 (1 H, m ), 6.29 - 6.33(2 H, m ), 6.83 - 6.87 (1 H, m ), 6.99 - 7.04 (2 H, m ), 7.08 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.20 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.06 (1 H, s ).

#### [0258]

#### Working Example 2 35

##### (Production of compound 235 )

overnight reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H-[pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.2 g ), 3 - [ (4 -chlorophenyl ) thio ] aniline (0.65 g ), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (7.5 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukomatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),brown oily was acquired.

It melted in methanol (20 ml ), room temperature , 3 hours it agitated acetic acid (0.1 ml ),including cyano tri hydro sodium borate (0.1 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukomatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),N- [ 3 - [ ( 4 -chlorophenyl ) thio ] phenyl ] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H-[pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl )

3g)を淡褐色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22-1.33 (6H, m), 1.88-2.08 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.26-3.38 (1H, m), 3.52-3.70 (3H, m), 3.97 (1H, br), 4.60 (1H, br), 6.39-6.47 (2H, m), 6.62-6.67 (1H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.12-7.27 (4H, m), 8.02 (1H, s).

#### [0259]

#### 実施例 236

##### (化合物 236 の製造)

9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.2g)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.6g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(10ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイルを得た。

メタノール(25ml)に溶かし、酢酸(0.1ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.1g)を加え、室温、2時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物236)(0.29g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.42-0.60 (2H, m), 0.76-0.88 (2H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.84-1.96 (4H, m), 2.77-2.91 (3H, m), 3.34-3.51 (2H, m), 4.13 (1H, br), 4.44 (1H, br), 6.09-6.11 (1H, m), 6.22-6.33 (2H, m), 6.80-6.86 (1H, m), 6.96-7.24 (4H, m), 8.14 (1H, s).

#### [0260]

#### 実施例 237

amine (compound 235) (0.3 g) as light brown oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);δ 1.22 - 1.33 (6 H, m), 1.88 - 2.08 (4 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.5Hz), 3.26 - 3.38 (1 H, m), 3.52 - 3.70 (3 H, m), 3.97 (1 H, br), 4.60 (1 H, br), 6.39 - 6.47 (2 H, m), 6.62 - 6.67 (1 H, m), 7.03- 7.11 (1 H, m), 7.12 - 7.27 (4 H, m), 8.02 (1 H, s).

#### [0259]

#### Working Example 2 36

##### (Production of compound 236)

overnight reflux it did 9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.2 g ), 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.6 g ), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (10 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuroamatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),yellow oyl was acquired.

It melted in methanol (25 ml ), room temperature , 2 hours it agitated acetic acid (0.1 ml ),including cyano tri hydro sodium borate (0.1 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuroamatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 236 ) (0.29 g ) as pale yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);δ 0.42 - 0.60 (2 H, m), 0.76 - 0.88 (2 H, m), 1.33 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.84 - 1.96 (4 H, m), 2.77 - 2.91 (3 H, m), 3.34 - 3.51 (2 H, m), 4.13 (1 H, br), 4.44 (1 H, br), 6.09 - 6.11 (1 H, m), 6.22 - 6.33 (2 H, m), 6.80 - 6.86 (1 H, m), 6.96 - 7.24 (4 H, m), 8.14 (1 H, s).

#### [0260]

#### Working Example 2 37

## (化合物 237 の製造)

9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.2g)、2-(フェニルチオ)アニリン(0.52g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(10ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて1週間還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色オイルを得た。

メタノール(25ml)に溶かし、酢酸(0.1ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.1g)を加え、室温、一晩攪拌した。

酢酸(0.1ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.1g)を追加し、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-(9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]アミン(化合物 237)(0.17g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.45-0.56 (2H, m), 0.72-0.84 (2H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.66-1.96 (4H, m), 2.75-2.89 (3H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 4.44-4.52 (1H, m), 5.25 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.68 (1H, dt, J = 1.2, 7.5 Hz), 7.01-7.28 (6H, m), 7.48 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 7.99 (1H, s).

## 【0261】

## 実施例 238

## (化合物 238 の製造)

9-シクロプロピル-2-エトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.15g)、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(0.4g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

## (Production of compound 237 )

1 week reflux it did 9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.2 g ), 2 - (phenylthio ) aniline (0.52 g ), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (10 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), pale yellow oyl was acquired.

It melted in methanol (25 ml ), room temperature , overnight it agitated acetic acid (0.1 ml ),including cyano tri hydro sodium borate (0.1 g ).

acetic acid (0.1 ml ), it added cyano tri hydro sodium borate (0.1 g ), room temperature , overnight agitated.

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- (9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) -N-it acquired [2 - (phenylthio ) phenyl ] amine (compound 237 )(0.17 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 0.45 - 0.56 (2 H, m ), 0.72 - 0.84 (2 H, m ), 1.31 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.66 - 1.96 (4 H, m ), 2.75 - 2.89 (3 H, m ), 3.28 - 3.35 (2 H, m ), 4.44 - 4.52 (1 H, m ), 5.25 (1 H, d, J=7.4Hz ), 6.45 (1 H, d, J=8.0Hz ), 6.68(1 H, dt, J=1.2, 7.5Hz ), 7.01 - 7.28 (6 H,-m ), 7.48 (1 H, dd, J=1.4, 7.8Hz ), 7.99 (1 H, s).

## [0261]

## Working Example 2 38

## (Production of compound 238 )

overnight reflux it did 9 -cyclopropyl -2- ethoxy -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.15 g ), 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (0.4 g ), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (20 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .



有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[4-(4-テトラヒドロピラニルチオ)フェニル]-N-(9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 239)(0.1g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.46-0.64 (2H, m), 0.76-0.91 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.53-1.66 (2H, m), 1.80-2.05 (6H, m), 2.82 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.86-3.02 (2H, m), 3.33-3.59 (4H, m), 3.91-3.98 (2H, m), 4.06 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.48 (1H, br), 6.40 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.13 (1H, s).

### 【0263】

#### 実施例 240

##### (化合物 240 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.15g)、3-(4-カルバモイルフェノキシ)アニリン(0.5g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(100ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて2週間還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色結晶を得た。

メタノール(50ml)に溶かし、酢酸(0.02ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.03g)を加え、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[3-(4-カルバモイルフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 240)(0.14g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16-1.32 (6H, m), 1.95-2.11 (4H, m), 2.73 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.28-3.40 (1H, m), 3.54-3.69 (3H, m), 4.04 (1H, br), 4.62 (1H, br), 5.95 (2H, br), 6.19-6.21 (1H, m), 6.33 (1H, d, J = 2.2 Hz),

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- [ 4 - ( 4 -tetrahydropyranthio ) phenyl ] -N- it acquired (9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 239 )(0.1 g ) as pale yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 0.46 - 0.64 (2 H, m ), 0.76 - 0.91 (2 H, m ), 1.32 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.53 - 1.66 (2 H, m ), 1.80 - 2.05 (6 H, m ), 2.82 (2 H, q, J=7.5Hz ), 2.86 - 3.02 (2 H, m ), 3.33 - 3.59 (4 H, m ), 3.91 - 3.98(2 H, m ), 4.06 (1 H, d, J=6.3Hz ), 4.48 (1 H, br ), 6.40 (2 H, d, J=8.7Hz ), 7.25 (2 H, d, J=8.7Hz ), 8.13 (1 H, s ).

### [0263]

#### Working Example 2 40

##### (Production of compound 240 )

2 weeks reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.15 g ), 3 - (4 -carbamoyl phenoxy ) aniline (0.5 g ), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (100 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),colorless crystal was acquired.

It melted in methanol (50 ml ), room temperature , overnight -it agitated acetic acid (0.02 ml ),including cyano tri hydro sodium borate (0.03 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- [ 3 - ( 4 -carbamoyl phenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 240 )(0.14 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.16 - 1.32 (6 H, m ), 1.95 - 2.11 (4 H, m ), 2.73 (2 H, q, J=7.5Hz ), 3.28 - 3.40 (1 H, m ), 3.54 - 3.69 (3 H, m ), 4.04 (1 H, br ), 4.62 (1 H, br ), 5.95 (2 H, br ), 6.19 - 6.21 (1 H, m ), 6.33 (1 H, d, J=2.2Hz ), 6.37 (1 H, d, J=2.2Hz ), 6.97 (2 H, d,

6.37 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.04 (1H, s).

## 【0264】

## 実施例 241

## (化合物 241 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.15g)、3-アミノベンジルアルコール(0.25g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(15ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色オイルを得た。

メタノール(20ml)に溶かし、酢酸(0.02ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.03g)を加え、室温、3時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 241)(0.11g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.35 (6H, m), 1.94-2.10 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.34-3.43 (1H, m), 3.55-3.71 (3H, m), 3.88 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.59 (2H, s), 4.67-4.70 (1H, m), 6.45-6.49 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.07 (1H, s).

## 【0265】

## 実施例 242

## (化合物 242 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.15g)、3-(4-シアノフェノキシ)アニリン(0.3g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて2週間還流した。

J=8.8Hz ), 7.11 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.77 (2 H, d, J=8.8Hz ), 8.04 (1 H, s ).

## [0264]

## Working Example 2 41

## (Production of compound 241 )

overnight reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.15 g ), 3 -amino benzyl alcohol (0.25 g ), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (15 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukomatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),colorless oyil was acquired.

It melted in methanol (20 ml ), room temperature , 3 hours it agitated acetic acid (0.02 ml ),including cyano tri hydro sodium borate (0.03 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- [ 3 - (hydroxymethyl ) phenyl ] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 241 ) (0.11 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.20 - 1.35 (6 H, m), 1.94 - 2.10 (4 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.5Hz), 3.34 - 3.43 (1 H, m), 3.55 - 3.71 (3 H, m), 3.88 (1 H, d, J=6.3Hz), 4.59 (2 H, s), 4.67 - 4.70 (1 H, m), 6.45 - 6.49 (1 H, m), 6.59(1 H, s), 6.69 (1 H, d, J=8.1Hz ), 7.13 (1 H, t, J=7.7Hz ), 8.07 (1 H, s ).

## [0265]

## Working Example 2 42

## (Production of compound 242 )

2 weeks reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.15 g ), 3 - (4 -cyano phenoxy ) aniline (0.3 g ),p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (20 ml ), making use of Dean-Stark trap .

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色オイルを得た。

メタノール(20ml)に溶かし、酢酸(0.02ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.03g)を加え、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[3-(4-シアノフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 242)(0.06g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17-1.35 (6H, m), 1.95-2.09 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 3.57-3.70 (3H, m), 4.00 (1H, br), 4.63 (1H, br), 6.18-6.20 (1H, m), 6.33-6.41 (2H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, s).

#### 【0266】

##### 実施例 243

###### (化合物 243 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.3g)、p-アミノベンゾニトリル(0.48g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて4日間還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色結晶(0.16g)を得た。

結晶(0.12g)、トリメチルスチニルアジド(0.36g)をトルエン(20ml)中、一晩還流した。

酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),colorless oyl was acquired.

It melted in methanol (20 ml ), room temperature , overnight it agitated acetic acid (0.02 ml ),including cyano tri hydro sodium borate (0.03 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- [3 - (4 -cyano phenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H-[pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 242 )(0.06 g ) as colorless oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.17 - 1.35 (6 H, m ), 1.95 - 2.09 (4 H, m ), 2.74 (2 H, q, J=7.6Hz ), 3.30 - 3.40 (1 H, m ), 3.57 - 3.70 (3 H, m ), 4.00 (1 H, br ), 4.63 (1 H, br ), 6.18 - 6.20 (1 H, m ), 6.33 - 6.41 (2 H, m ), 6.98(2 H, d, J=8.8Hz ), 7.14 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.57 (2 H, d, J=8.8Hz ), 8.05 (1 H, s ).

#### [0266]

##### Working Example 2 43

###### (Production of compound 243 )

4 day reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H-[pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.3 g ), p- amino benzonitrile (0.48 g ), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (20 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), pale yellow crystal (0.16 g ) was acquired.

crystal (0.12 g ), trimethyl stannyl azido (0.36 g ) was done in toluene (20 ml ), overnight reflux .

It extracted with ethylacetate , after washing, it dried organic layer withwater and saturated saline making use of anhydrous

した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール)を用いて精製し、淡黄色アモルファスを得た。

メタノール(30ml)に溶かし、酢酸(0.05ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.05g)を加え、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール)を用いて精製し、N-(2,9-ジエチル-N-[4-(5-テトラゾリル)フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 243)(0.03g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19-1.29 (6H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.71-2.82 (2H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 3.82-3.89 (2H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 6.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz).

## 【0267】

### 実施例 244

#### (化合物 244 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.3g)、p-アミノベンゾニトリル(0.48g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて4日間還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色結晶(0.16g)を得た。

結晶(0.06g)をメタノール(10ml)に溶かし、酢酸(0.02ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.03g)を加え、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-(4-シアノフェニル)-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 244)(0.04g)を無色オイルとして得た。

magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /methanol ),pale yellow amorphous was acquired.

It melted in methanol (30 ml ), room temperature , overnight it agitated acetic acid (0.05 ml ),including cyano tri hydro sodium borate (0.05 g ).

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /methanol ), itacquired N- (2 and 9 -diethyl -N- [ 4 - ( 5 - tetrazolyl ) phenyl ] - 6, 7, 8 and 9 -tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 243 ) (0.03 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.19 - 1.29 (6 H, m ), 2.05 - 2.25 (4 H, m ), 2.71 - 2.82 (2 H, m ), 3.32 -3.39 (1 H, m ), 3.52 - 3.63 (1 H, m ), 3.82 - 3.89 (2 H, m ), 4.65 - 4.75 (1 H, m ), 6.17 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.39(1 H, s ), 7.55 (2 H, d, J=8.8Hz ).

## [0267]

### Working Example 2 44

#### (Production of compound 244 )

4 day reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H-[pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.3 g ), p- amino benzonitrile (0.48 g ), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (20 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), pale yellow crystal (0.16 g ) was acquired.

It melted crystal (0.06 g ) in methanol (10 ml ), room temperature , overnight it agitated the acetic acid (0.02 ml ), including cyano tri hydro sodium borate (0.03 g ).

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),N- (4 -cyanophenyl ) -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H-[pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 244 ) (0.04 g ) as colorless oyl .

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21-1.31 (6H, m), 1.94-2.14 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.31-3.39 (1H, m), 3.60-3.72 (3H, m), 4.49 (1H, br), 4.68-4.75 (1H, m), 6.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (1H, s).

## 【0268】

## 実施例 245

## (化合物 245 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.1g)、2-[4-クロロベンジル)チオ]-1,3-ベンゾチアゾール-6-アミン(0.28g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(25ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイルを得た。

メタノール(20ml)に溶かし、酢酸(0.05ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.06g)を加え、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[2-[(4-クロロベンジル)チオ]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 245)(0.18g)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21-1.32 (6H, m), 1.96-2.17 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.34-3.42 (1H, m), 3.58-3.75 (3H, m), 4.03 (1H, br), 4.46 (2H, s), 4.66-4.70 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.25-7.28 (2H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.07 (1H, s).

## 【0269】

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.21 - 1.31 (6 H, m), 1.94 - 2.14 (4 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.5Hz ), 3.31 - 3.39 (1 H, m), 3.60 - 3.72 (3 H, m), 4.49 (1 H, br), 4.68 - 4.75 (1 H, m), 6.50 (2 H, d, J=8.7Hz ), 7.40 (2 H, d, J=8.7Hz ), 7.97 (1 H, s).

## [0268]

## Working Example 2 45

## (Production of compound 245 )

overnight reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.1 g ), 2 - [ (4 -chloro benzyl ) thio ] - 1 and 3-benzothiazole -6-amine (0.28 g ), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (25 ml ), making use of the Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),yellow oyl was acquired.

It melted in methanol (20 ml ), room temperature , overnight it agitated acetic acid (0.05 ml ),including cyano tri hydro sodium borate (0.06 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),N- [2 - [ (4 -chloro benzyl ) thio ] - 1 and 3 -benzothiazole -6-yl ] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 245 ) (0.18 g ) as pale yellow amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.21 - 1.32 (6 H, m), 1.96 - 2.17 (4 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.6Hz ), 3.34 - 3.42 (1 H, m), 3.58 - 3.75 (3 H, m), 4.03 (1 H, br), 4.46 (2 H, s), 4.66 - 4.70 (1 H, m), 6.68 (1 H, dd, J=2.4, 8.4Hz ), 6.77 (1 H, d, J=2.1Hz ), 7.25 - 7.28 (2 H, m), 7.35 (2 H, d, J=8.4Hz ), 7.65 (1 H, d, J=9.0Hz ), 8.07 (1 H, s).

## [0269]

## 実施例 246

## (化合物 246 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.22g)、2-[[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]チオ]-1,3-ベンゾチアゾール-6-アミン(0.76g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(30ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて3日間還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイルを得た。

メタノール(20ml)、ジクロロメタン(30ml)に溶かし、酢酸(0.12ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.2g)を加え、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[2-[[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]チオ]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 246)(0.45g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.36 (6H, m), 1.94-2.15 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.33-3.45 (1H, m), 3.56-3.78 (3H, m), 4.01 (1H, br), 4.47 (2H, s), 4.68 (1H, br), 5.04 (2H, s), 6.68 (1H, dd, J = 2.6, 8.4 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31-7.44 (7H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, s).

## 【0270】

## 実施例 247

## (化合物 247 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.1g)、5-アミノ-2-[4-(クロロフェニル)チオ]ピリジン(0.27g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(15ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル

## Working Example 2 46

## (Production of compound 246 )

3 -day period reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.22 g ), 2 - [[4 - (benzyl ) benzyl ] thio ] - 1 and 3-benzothiazole -6-amine (0.76 g ), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (30 ml ), making use of the Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), yellow oil was acquired.

methanol (20 ml ), it melted in dichloromethane (30 ml ), room temperature , overnight it agitated the acetic acid (0.12 ml ), including cyano tri hydro sodium borate (0.2 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- [2 - [[4 - (benzyl ) benzyl ] thio ] - 1 and 3 -benzothiazole -6-yl ] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 246 )(0.45 g ) as pale yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> ):δ 1.20 - 1.36 (6 H, m), 1.94 - 2.15 (4 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.6Hz ), 3.33 - 3.45 (1 H, m), 3.56 - 3.78 (3 H, m), 4.01 (1 H, br), 4.47 (2 H, s), 4.68 (1 H, br), 5.04 (2 H, s), 6.68 (1 H, dd, J=2.6, 8.4Hz ), 6.78 (1 H, d, J=2.2Hz ), 6.91 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.31 - 7.44 (7 H, m), 7.66 (1 H, d, J=8.4Hz ), 8.07 (1 H, s).

## [0270]

## Working Example 2 47

## (Production of compound 247 )

overnight reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.1 g ), 5 -amino -2 - [4 - (chlorophenyl ) thio ] pyridine (0.27 g ), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (15 ml ), making use of the Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted

で抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイルを得た。

メタノール(25ml)に溶かし、酢酸(0.05ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.06g)を加え、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[2-[4-(クロロフェニル)チオ]ピリジン-5-イル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 247)(0.15g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.34 (6H, m), 1.92-2.13 (4H, m), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.31-3.39 (1H, m), 3.57-3.69 (3H, m), 4.09-4.16 (1H, m), 4.59-4.65 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J = 3.0, 8.4 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.33 (4H, m), 7.90 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.01 (1H, s).

## 【0271】

### 実施例 248

#### (化合物 248 の製造)

8-(N-t-ブキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.9g)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.7g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(50ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイルを得た。

メタノール(50ml)に溶かし、酢酸(0.3ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.31g)を加え、室温、1時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加

with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), yellow oil was acquired.

It melted in methanol (25 ml ), room temperature , overnight it agitated acetic acid (0.05 ml ), including cyano tri hydro sodium borate (0.06 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- [2 - [4 - (chlorophenyl ) thio ] pyridine -5-yl ] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 247 )(0.15 g ) as yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.20 - 1.34 (6 H, m ), 1.92 - 2.13 (4 H, m ), 2.74 (2 H, q, J=7.6Hz ), 3.31 - 3.39 (1 H, m ), 3.57 - 3.69 (3 H, m ), 4.09 - 4.16 (1 H, m ), 4.59 - 4.65 (1 H, m ), 6.70 (1 H, dd, J=3.0, 8.4Hz ), 7.05 (1 H, d, J=8.4Hz ), 7.24- 7.33 (4 H, m ), 7.90 (1 H, d, J=3.0Hz ), 8.01 (1 H, s ).

## [0271]

### Working Example 2 48

#### (Production of compound 248 )

8 - overnight reflux it did (N- t-butoxycarbonyl jp11 piperidine -4- yl methyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.9 g ), 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (1.7 g ), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (50 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), yellow oil was acquired.

It melted in methanol (50 ml ), room temperature , 1 hour it agitated acetic acid (0.3 ml ), including cyano tri hydro sodium borate (0.31 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including

え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、黄色オイルを得た。

酢酸エチル(50ml)に溶かし、3N 塩酸(4ml)を加え、60 deg C、30 分間加熱した。

1N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、濃縮し、ジクロロメタンで抽出した。

有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物248)(0.55g)を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26-1.36 (2H, m), 1.63-1.68 (2H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.61 (2H, dt, J = 2.4, 12.0Hz), 2.71 (1H, br), 3.12-3.16 (2H, m), 3.31-3.37 (1H, m), 3.44-3.62 (3H, m), 3.79 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.50 (1H, br), 6.34-6.39 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 2.1, 7.5 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.99-7.07 (2H, m), 7.12-7.24 (2H, m), 8.03 (1H, s).

## 【0272】

### 実施例 249

#### (化合物 249 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(0.04ml)、炭酸カリウム(0.09g)、ヨウ化ナトリウム(0.03g)を DMF(7 ml)中、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、2-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]メチル]-1-ピペリジニル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 249)(0.04g)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33-1.47(2H,

sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed, yellow oyl was acquired.

It melted in ethylacetate (50 ml ), 60 deg C, 30min it heated including 3 Nhydrochloric acid (4 ml ).

After neutralizing, it concentrated making use of 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid , extractedwith dichloromethane .

It dried organic layer after water wash , making use of anhydrous magnesium sulfate , removed solvent , N-[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired [2 -methyl -8 - (4 -bipyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amine (compound 248 ) (0.55 g ) as the yellow amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de  
1.26 - 1.36 (2 H, m ), 1.63 - 1.68 (2 H, m ), 1.87 - 1.98 (2 H, m ), 2.05 -2.12 (1 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.61 (2 H, dt, J=2.4, 12.0Hz ), 2.71 (1 H, br ), 3.12 - 3.16 (2 H, m ), 3.31 - 3.37 (1 H, m ), 3.44 - 3.62 (3 H, m ), 3.79 (1 H, d, J=6.3Hz ), 4.50 (1 H, br ), 6.34 - 6.39 (2 H, m ), 6.45 (1 H, dd, J=2.1, 7.5Hz ), 6.91 (1 H, dd, J=2.4, 8.1Hz ), 6.99 - 7.07 (2 H, m ), 7.12 - 7.24 (2 H, m ), 8.03 (1 H, s ).

## [0272]

### Working Example 2 49

#### (Production of compound 249 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8 - (4 -bipyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amine (0.1 g ), 2 -chloro -N, N-dimethylacetamide (0.04 ml ), potassium carbonate (0.09 g ), the sodium iodide (0.03 g ) was agitated in DMF (7 ml ), room temperature , overnight .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), 2 - [4 - [[5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] methyl ] - 1 -bipyridinyl ] -N, N- dimethylacetamide itacquired (compound 249 ) (0.04 g ) as pale yellow amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de

m), 1.59-1.63 (2H, m), 1.75-1.96 (2H, m), 2.05-2.11 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.89-2.94 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.16 (2H, s), 3.29-3.36 (1H, m), 3.43-3.63 (3H, m), 4.09 (1H, br), 4.49 (1H, br), 6.33-6.39 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.8, 7.8 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.7, 8.4 Hz), 7.00-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 8.02 (1H, s).

## 【0273】

## 実施例 250

## (化合物 250 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、1-(クロロアセチル)ピロリジン(0.05g)、炭酸カリウム(0.9g)、ヨウ化ナトリウム(0.03g)を DMF(7ml)中、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 250)(0.05g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37-1.49 (2H, m), 1.59-1.63 (2H, m), 1.76-1.99 (4H, m), 2.05-2.13(3H, m), 2.45 (3H, s), 2.94-2.97 (2H, m), 3.11 (2H, s), 3.30-3.36 (1H, m), 3.43-3.62 (9H, m), 3.80 (1H, br), 4.49 (1H, br), 6.33-6.39 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 6.89-6.93 (1H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 8.02 (1H, s).

## 【0274】

## 実施例 251

## (化合物 251 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、4-(クロロアセチル)モルホリン(0.04g)、炭酸カリウム(0.9g)、ヨウ化ナトリウム(0.03g)を DMF(7ml)中、室温、一晩攪拌した。

1.33 - 1.47 (2 H, m ), 1.59 - 1.63 (2 H, m ), 1.75 - 1.96 (2 H, m ), 2.05 -2.11 (3 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.89 - 2.94 (2 H, m ), 2.94 (3 H, s ), 3.08 (3 H, s ), 3.16 (2 H, s ), 3.29 -3.36 (1 H, m ), 3.43 - 3.63 (3 H, m ), 4.09 (1 H, br ), 4.49 (1 H, br ), 6.33 - 6.39 (2 H, m ), 6.45 (1 H, dd, J=1.8, 7.8Hz ), 6.91 (1 H, dd, J=2.7, 8.4Hz ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.13 - 7.27 (2 H, m ), 8.02 (1 H, s ).

## 【0273】

## Working Example 2 50

## (Production of compound 250 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.1 g ), 1 - (chloroacetyl ) pyrrolidine (0.05 g ), potassium carbonate (0.09 g ), sodium iodide (0.03 g ) was agitated in DMF (7 ml ), room temperature , overnight .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ]-N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [2 -oxo -2 - (1 -pyrrolidinyl ) ethyl ] - 4 -bipyridinyl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 250 ) (0.05 g ) as pale yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.37 - 1.49 (2 H, m ), 1.59 - 1.63 (2 H, m ), 1.76 - 1.99 (4 H, m ), 2.05 -2.13 (3 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.94 - 2.97 (2 H, m ), 3.11 (2 H, s ), 3.30 - 3.36 (1 H, m ), 3.43 - 3.62(9 H, m ), 3.80 (1 H, br ), 4.49 (1 H, br ), 6.33 - 6.39 (2 H, m ), 6.45 (1 H, dd, J=1.8, 8.4Hz ), 6.89 - 6.93 (1 H, m ), 7.01 - 7.07 (2 H, m ), 7.13 - 7.27 (2 H, m ), 8.02 (1 H, s ).

## 【0274】

## Working Example 2 51

## (Production of compound 251 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.1 g ), 4 - (chloroacetyl ) morpholine (0.04 g ), potassium carbonate (0.09 g ), sodium iodide (0.03 g ) was agitated in DMF (7 ml ), room temperature , overnight .

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(2-オキソ-2-モルホリノエチル)-4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 251)(0.08g)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29-1.45 (2H, m), 1.60-1.67 (2H, m), 1.72-2.11 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.85-2.90 (2H, m), 3.16 (2H, s), 3.29-3.67 (14H, m), 3.80 (1H, br), 4.49 (1H, br), 6.33-6.47 (3H, m), 6.89-6.94 (1H, m), 7.00-7.28 (4H, m), 8.03 (1H, s).

### 実施例 252

#### (化合物 252 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.05g)、5-(クロロメチル)-1-プロピルイミダゾールー塩酸塩(0.02g)、炭酸カリウム(0.09g)を DMF(5ml)中、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[(1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 252)(0.03g)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.20-1.31 (2H, m), 1.59-1.62 (2H, m), 1.74-1.94 (6H, m), 2.05-2.11 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.82-2.86 (2H, m), 3.29-3.61 (6H, m), 3.81 (1H, br), 3.94 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.49 (1H, br), 6.33-6.46 (3H, m), 6.85 (1H, s), 6.89-6.93 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 7.45 (1H, s), 8.02 (1H, s).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ]-N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - (2 -oxo -2- morpholino ethyl ) - 4 -bipyridinyl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amine (compound 251 ) (0.08 g ) as pale yellow amorphous .

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.29 - 1.45 (2 H, m ), 1.60 - 1.67 (2 H, m ), 1.72 - 2.11 (3 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.85 - 2.90 (2 H, m ), 3.16 (2 H, s ), 3.29 - 3.67 (14 H, m ), 3.80 (1 H, br ), 4.49 (1 H, br ), 6.33 - 6.47(3 H, m ), 6.89 - 6.94 (1 H, m ), 7.00 - 7.28 (4 H, m ), 8.03 (1 H, s ).

### Working Example 2 52

#### (Production of compound 252 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amine (0.05 g ), 5 - (chloromethyl ) -1 -propyl imidazole monohydrochloride (0.02 g ), potassium carbonate (0.09 g ) was agitated in DMF (5 ml ), room temperature , overnight .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ]-N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [(1 -propyl imidazole -5 -yl ) methyl ] piperidine -4 -yl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amine (compound 252 ) (0.03 g ) as pale yellow amorphous .

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 0.95 (3 H, t, J=7.5Hz), 1.20 - 1.31 (2 H, m ), 1.59 - 1.62 (2 H, m ), 1.74 - 1.94 (6 H, m ), 2.05 - 2.11 (1 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.82 - 2.86 (2 H, m ), 3.29 - 3.61 (6 H, m ), 3.81 (1 H, br ), 3.94(2 H, t, J=7.2Hz), 4.49 (1 H, br ), 6.33 - 6.46 (3 H, m ), 6.85 (1 H, s ), 6.89 - 6.93 (1 H, m ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.13 - 7.27 (2 H, m ), 7.45 (1 H, s ), 8.02 (1 H, s ).

## [0275]

## 実施例 253

## (化合物 253 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.08g)、2-ピコリルクロリド一塩酸塩(0.03g)、炭酸カリウム(0.23g)を DMF(7ml)中、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[(2-ピリジル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 253)(0.07g)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39-1.48 (2H, m), 1.59-1.63 (2H, m), 1.78-1.94 (2H, m), 2.01-2.14 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.88-2.95 (2H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.43-3.61 (3H, m), 3.64 (2H, s), 3.84 (1H, br), 4.48 (1H, br), 6.33-6.45 (3H, m), 6.90-6.93 (1H, m), 7.00-7.06 (2H, m), 7.13-7.27 (4H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.2 Hz), 8.01 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 3.9 Hz).

## [0276]

## 実施例 254

## (化合物 254 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、無水酢酸(0.1ml)をトルエン(25ml)中、一晩還流した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アセトアミド(化合物 254)(0.08g)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24-1.47 (4H,

## [0275]

## Working Example 2 53

## (Production of compound 253 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.08 g ), 2 -picolyl chloride monohydrochloride (0.03 g ), potassium carbonate (0.23 g ) was agitated in DMF (7 ml ), room temperature , overnight .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [(2 -pyridyl ) methyl ] piperidine -4- yl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 253 ) (0.07 g ) as pale yellow amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.39 - 1.48 (2 H, m ), 1.59 - 1.63 (2 H, m ), 1.78 - 1.94 (2 H, m ), 2.01 - 2.14 (3 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.88 - 2.95 (2 H, m ), 3.30 - 3.35 (1 H, m ), 3.43 - 3.61 (3 H, m ), 3.64(2 H, s ), 3.84 (1 H, br ), 4.48 (1 H, br ), 6.33 - 6.45 (3 H, m ), 6.90 - 6.93 (1 H, m ), 7.00 - 7.06 (2 H, m ), 7.13 - 7.27 (4 H, m ), 7.40 (1 H, d, J = 7.8Hz ), 7.65 (1 H, t, J=7.2Hz ), 8.01 (1 H, s ) 8.55 (1 H, d, J=3.9Hz ).

## [0276]

## Working Example 2 54

## (Production of compound 254 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- [[1 - [2 -oxo -2 - (1 -pyrrolidinyl ) ethyl ] - 4 -bipyridinyl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.1 g ), acetic anhydride (0.11 ml ) was done in the toluene (25 ml ), overnight reflux .

It removed solvent , it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [2 -oxo -2 - (1 -pyrrolidinyl ) ethyl ] - 4 -bipyridinyl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] acetamide (compound 254 ) (0.08 g ) as pale yellow amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de

m), 1.64-2.08 (5H, m), 1.93 (3H, s), 2.43 (3 H, s), 2.75 (2H, br), 2.90-2.93 (2H, m), 3.10 (2H, s), 3.10-3.15 (1H, m), 3.32-3.52 (7H, m), 5.91-5.95 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.93 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 1.8, 7.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.25-7.33 (2H, m), 7.99 (1H, s).

## 【0277】

## 実施例 255

## (化合物 255 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(t-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.15g)、無水酢酸(0.13ml)をトルエン(10ml)中、一晩還流した。

水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)を用いて精製し、無色オイルを得た。

酢酸エチル(25ml)に溶かし、3N 塩酸(2ml)を加え、60 deg C、30 分間加熱した。

炭酸水素ナトリウム水を用いて中和、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アセトアミド(化合物 255)(0.08g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37-1.49 (2H, m), 1.62-1.67 (2H, m), 1.82-2.05 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 12.5 Hz), 3.10 -3.54 (6H, m), 5.88-5.93 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.92 (1H, s), 6.9 9 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 8.01 (1H, s).

## 【0278】

## 実施例 256

## (化合物 256 の製造)

8-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-

1.24 - 1.47 (4 H, m), 1.64 - 2.08 (5 H, m), 1.93 (3 H, s), 2.43 (3 H, s), 2.75 (2 H, br), 2.90 - 2.93 (2 H, m), 3.10 (2 H, s), 3.10 - 3.15 (1 H, m), 3.32 - 3.52 (7 H, m), 5.91 - 5.95 (1 H, m), 6.71 (1 H, s), 6.80 (1 H, d, J=7.5Hz), 6.93 (1 H, s), 6.98 (1 H, dd, J=1.8, 7.5Hz), 7.12 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.25 - 7.33 (2 H, m), 7.99 (1 H, s).

## [0277]

## Working Example 255

## (Production of compound 255 )

N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- [[1 - (t-butoxycarbonyl ) -4 -bipyridinyl ] methyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.15 g ), acetic anhydride (0.13 ml ) was done in the toluene (10 ml ), overnight reflux .

Including water, it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution  
solvent :methanol /ethylacetate /triethylamine ), colorless oyl  
was acquired.

It melted in ethylacetate (25 ml ), 60 deg C, 30min it heated including 3 N hydrochloric acid (2 ml ).

It neutralized making use of sodium bicarbonate water , extracted with ethylacetate .

After washing, it dried organic layer with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , removed solvent , N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it  
acquired[2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] acetamide  
(compound 255 ) (0.08 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 1.37 - 1.49 (2 H, m), 1.62 - 1.67 (2 H, m), 1.82 - 2.05 (3 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.68 (2 H, t, J=12.5Hz), 3.10 - 3.54 (6 H, m), 5.88 - 5.93 (1 H, m), 6.71 (1 H, s), 6.81 (1 H, d, J=7.5Hz), 6.92 (1 H, s), 6.99 (1 H, dd, J=2.1, 8.4Hz), 7.11 - 7.14 (1 H, m), 7.25 - 7.33 (2 H, m), 8.01 (1 H, s).

## [0278]

## Working Example 256

## (Production of compound 256 )

8 - overnight reflux it did (1 -ethoxy carbonyl -4- bipyridinyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ]

オン(0.25g)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.52 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(50ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイルを得た。

メタノール(50ml)に溶かし、酢酸(0.1ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.1g)を加え、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 256)(0.26g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22-1.31 (3H, m), 1.68-2.12 (6H, m), 2.48 (3H, s), 2.80-3.18 (3H, m), 3.28-3.33 (2H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 4.06-4.32 (4H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 5.03-5.09 (1H, m), 6.35-6.47 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.01-7.27 (4H, m), 8.04 (1H, s).

#### 【0279】

#### 実施例 257

##### (化合物 257 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、4-(クロロブチリル)ピロリジン(0.04g)、トリエチルアミン(0.06ml)をエタノール(15ml)中、2週間還流した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

pyrimidine -5-on (0.25 g ), 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.52 g ), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (50 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),yellow oyl was acquired.

It melted in methanol (50 ml ), room temperature , overnight it agitated acetic acid (0.1 ml ),including cyano tri hydro sodium borate (0.1 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- itacquired [2 -methyl -8- (1 -ethoxy carbonyl -4 -bipyridinyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 256 ) (0.26 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.22 - 1.31 (3 H, m ), 1.68 - 2.12 (6 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 2.80 - 3.18 (3 H, m ), 3.28 - 3.33 (2 H, m ), 3.93 - 3.96 (1 H, m ), 4.06 - 4.32 (4 H, m ), 4.46 - 4.53 (1 H, m ), 5.03 - 5.09 (1 H, m ), 6.35 - 6.47 (3 H, m ), 6.91 (1 H, d, J=8.0Hz ), 7.01 - 7.27 (4 H, m ), 8.04 (1 H, s ).

#### [0279]

#### Working Example 2 57

##### (Production of compound 257 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.1 g ), 4 - (chloro butyryl ) pyrrolidine (0.04 g ), triethylamine (0.06 ml )was done in ethanol (15 ml ), 2 weeks reflux .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate ,

グネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[4-オキソ-4-(1-ピペリジニル)ブチル]-4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物257)(0.05g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28-1.42 (2H, m), 1.61-1.65 (2H, m), 1.81-2.11 (11H, m), 2.28 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.41 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.44 (3H, s), 2.94-2.98 (2H, m), 3.30-3.62 (8H, m), 3.82 (1H, br), 4.49 (1H, br), 6.34-6.46 (3H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.01-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 8.02 (1H, s).

#### [0280]

##### 実施例 258

###### (化合物 258 の製造)

8-(1-t-ブトキカルボニル-4-ピペリジニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(2.7g)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(5.2g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(50ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

溶媒を留去、残渣をメタノール(100ml)に溶かし、酢酸(0.67ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.74g)を加え、室温、3時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイルを得た。

酢酸エチル(50ml)に溶かし、3N 塩酸(10ml)を加え、70 deg C、1時間加熱した。

溶媒を留去し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン塩酸塩(化合物258)(3.8g)を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.79-1.91 (4H, m), 1.98-2.12 (1H, m), 2.15-2.32 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.98-3.15 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.50-3.64 (2H, m), 4.60-4.70 (1H,

solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukomatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ]-N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [4 -oxo -4- (1 -pyrrolidinyl ) butyl ] -4 -bipyridinyl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 257 ) (0.05 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.28 - 1.42 (2 H, m ), 1.61 - 1.65 (2 H, m ), 1.81 - 2.11 (11 H, m ), 2.28 (2 H, t, J = 7.2Hz ), 2.41 (2 H, t, J=7.5Hz ), 2.44 (3 H, s ), 2.94 - 2.98 (2 H, m ), 3.30 - 3.62 (8 H, m ), 3.82 (1 H, br ), 4.49 (1 H, br ), 6.34 - 6.46 (3 H, m ), 6.92 (1 H, d, J = 8.1 Hz ), 7.01 - 7.07 (2 H, m ), 7.13 - 7.27 (2 H, m ), 8.02 (1 H, s ).

#### [0280]

##### Working Example 2 58

###### (Production of compound 258 )

8 - overnight reflux it did (1 -t-butoxycarbonyl \*\* 4 -bipyridinyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (2.7 g ), 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (5.2 g ), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (50 ml ), making use of Dean-Stark trap .

It removed solvent , melted residue in methanol (100 ml ), room temperature , 3 hours itagitated acetic acid (0.67 ml ), including cyano tri hydro sodium borate (0.74 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukomatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), yellow oyl was acquired.

It melted in ethylacetate (50 ml ), 70 deg C, 1 hour it heated including 3 Nhydrochloric acid (10 ml ).

It removed solvent , N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine acetate (compound 258 )(3.8 g ) as colorless powder .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>);de 1.79 - 1.91 (4 H, m ), 1.98 - 2.12 (1 H, m ), 2.15 - 2.32 (2 H, m ), 2.57 (3 H, s ), 2.98 - 3.15 (2 H, m ), 3.35 - 3.40 (2 H, m ), 3.50 - 3.64 (2 H, m ), 4.60 - 4.70 (1 H,

m), 4.95-5.10 (1H, m), 6.30 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.45 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95-6.98 (1H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 8.01 (1H, s).

### 【0281】

#### 実施例 259

##### (化合物 259 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、3-(クロロメチル)-4-プロピル-1,2,4-トリアゾールー塩酸塩(0.043g)、炭酸カリウム(0.09g)、ヨウ化ナトリウム(0.03g)を DMF(5ml)中、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[(4-プロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 259)(0.08g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.21-1.32 (2H, m), 1.60-1.64 (2H, m), 1.78-1.95 (4H, m), 2.04-2.11 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.79-2.83 (2H, m), 3.29-3.62 (4H, m), 3.69 (2H, s), 3.85 (1H, br), 4.03 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.49 (1H, br), 6.34-6.46 (3H, m), 6.89-6.93 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.10 (1H, s).

### 【0282】

#### 実施例 260

##### (化合物 260 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、プロモ酢酸エチル(0.024ml)、炭酸カリウム(0.09g)、ヨウ化ナトリウム(0.03g)を DMF(5ml)中、室温、一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

m), 4.95 -5.10 (1 H, m ), 6.30 (1 H, dd, J=1.8, 8.1Hz ), 6.45 (1 H, s), 6.60 (1 H, d, J=7.8Hz ), 6.95 - 6.98 (1 H, m ), 7.03 - 7.05 (1 H, m ), 7.15 - 7.20 (2 H, m ), 7.38 - 7.43 (1 H, m ), 8.01 (1 H, s ).

### [0281]

#### Working Example 2 59

##### (Production of compound 259 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amine (0.1 g ), 3 - (chloromethyl ) - 4 -propyl -1, 2, 4 - triazole monohydrochloride (0.043 g ), potassium carbonate (0.09 g ), sodium iodide (0.03 g ) was agitated in DMF (5 ml ), room temperature , overnight .

It removed solvent , it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [ (4 -propyl -1, 2, 4 - triazole -3 - yl ) methyl ] piperidine -4 - yl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amine (compound 259 ) (0.08 g ) as pale yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ):δ 0.99 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.21 - 1.32 (2 H, m ), 1.60 - 1.64 (2 H, m ), 1.78 - 1.95 (4 H, m ), 2.04 - 2.11 (3 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.79 - 2.83 (2 H, m ), 3.29 - 3.62 (4 H, m ), 3.69 (2 H, s ), 3.85(1 H, br ), 4.03 (2 H, t, J=7.2Hz ), 4.49 (1 H, br ), 6.34 - 6.46 (3 H, m ), 6.89 - 6.93 (1 H, m ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.13 - 7.27 (2 H, m ), 8.02 (1 H, s ), 8.10 (1 H, s ).

### [0282]

#### Working Example 2 60

##### (Production of compound 260 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amine (0.1 g ), ethyl bromoacetate (0.024 ml ), potassium carbonate (0.09 g ), the sodium iodide (0.03 g ) was agitated in DMF (5 ml ), room temperature , overnight .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 260)(0.08g)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22-1.31 (3H, m), 1.43-1.96 (7H, m), 2.09-2.20(4H, m), 2.44 (3H, s), 2.88-2.97 (2H, m), 3.20 (2H, s), 3.29-3.59 (4H,m), 3.80 (1H, br), 4.07-4.24 (2 H, m), 4.49 (1H, br), 6.34-6.47 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.28 (4H, m), 8.02 (1H, s).

### 【0283】

#### 実施例 261

##### (化合物 261 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.07g)をメタノール(5ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(0.3ml)を加え、室温で一晩攪拌した。

1N 塩酸(0.3ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣を酢酸エチル-メタノールに溶かし、不溶物をろ去、ろ液の溶媒を留去し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(カルボキシメチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 261)(0.07g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27-2.06 (9H, m), 2.32 (3H, s), 2.75-3.00 (4H,m), 3.15-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, br), 4.38 (1H, br), 6.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.38 (1H, s), 6.47-6.50 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.08-7.21 (2H, m), 7.87 (1H, s).

### 【0284】

#### 実施例 262

##### (化合物 262 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン塩酸塩(0.15g)、1-(クロロアセチル)ピロリジン(0.04g)、炭酸カリウム(0.19g)、ヨウ化ナトリウム(0.16g)を DMF(5ml)中、室温、一晩攪拌した。

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ]-N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - (ethoxy carbonyl methyl ) piperidine -4- yl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 260 ) (0.08 g ) as pale yellow amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.22 - 1.31 (3 H, m ), 1.43 - 1.96 (7 H, m ), 2.09 - 2.20 (4 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.88 - 2.97 (2 H, m ), 3.20 (2 H, s ), 3.29 - 3.59 (4 H, m ), 3.80 (1 H, br ), 4.07 - 4.24 (2 H, m ), 4.49(1 H, br ), 6.34 - 6.47 (3 H, m ), 6.88 - 6.94 (1 H, m ), 7.00 - 7.28 (4 H, m ), 8.02 (1 H, s ).

### [0283]

#### Working Example 2 61

##### (Production of compound 261 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it melted [2 -methyl -8- [[1 - (ethoxy carbonyl methyl ) piperidine -4- yl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.07 g ) in methanol (5 ml ), the overnight it agitated with room temperature including 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (0.3 ml ).

Including 1 N hydrochloric acid (0.3 ml ), solvent was removed.

It melted residue in ethylacetate -methanol , insoluble matter removed N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ]-N- it acquired solvent of removal by filtration , filtrate , [2 -methyl -8- [[1 - (carboxymethyl ) piperidine -4- yl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 261 ) (0.07 g ) as the colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.27 - 2.06 (9 H, m ), 2.32 (3 H, s ), 2.75 - 3.00 (4 H, m ), 3.15 - 3.45 (4 H, m ), 3.67 (1 H, br ), 4.38 (1 H, br ), 6.30 (1 H, d, J = 7.8Hz ), 6.38 (1 H, s ), 6.47 - 6.50 (1 H, m ), 6.87 (1 H, d, J = 8.7Hz ), 6.96 - 7.01 (2 H, m ), 7.08 - 7.21 (2 H, m ), 7.87 (1 H, s ).

### [0284]

#### Working Example 2 62

##### (Production of compound 262 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine acetate (0.15 g ), 1 - (chloroacetyl ) pyrrolidine (0.04 g ), potassium carbonate (0.19 g ), sodium iodide (0.16 g ) was agitated in DMF (5 ml ), room temperature , overnight .

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[1-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-4-ピペリジニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 262)(0.1g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-1.72 (2H, m), 1.81-2.10 (6H, m), 2.26-2.37 (4H, m), 2.47 (3H, s), 3.07-3.11 (2H, m), 3.17 (2H, s), 3.27-3.51 (6H, m), 3.80 (1H, br), 4.46 (1H, br), 4.86-4.94 (1H, m), 6.32-6.39 (2H, m), 6.44 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.89-6.93 (1H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 8.04 (1H, s).

#### 【0285】

#### 実施例 263

##### (化合物 263 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、イソブチレンオキシド(0.03g)、トリエチルアミン(0.06ml)をエタノール(5ml)中、3日間還流した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 263)(0.06g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15 (6H, s), 1.32-1.46 (2H, m), 1.57-1.65 (2H, m), 1.70-2.00 (2H, m), 2.05-2.35 (3H, m), 2.30 (2H, s), 2.47 (3H, s), 2.89-2.94 (2H, m), 3.29-3.64 (4H, m), 3.76 (1H, br), 4.50 (1H, br), 6.34-6.47 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.12-7.28 (2H, m), 8.02 (1H, s).

#### 【0286】

#### 実施例 264

##### (化合物 264 の製造)

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ]-N- it acquired [2 -methyl -8- [1 - [2 -oxo -2- (1 -pyrrolidinyl ) ethyl ] -4 -bipyridinyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 262 ) (0.1 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.60 - 1.72 (2 H, m ), 1.81 - 2.10 (6 H, m ), 2.26 - 2.37 (4 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.07 - 3.11 (2 H, m ), 3.17 (2 H, s ), 3.27 - 3.51 (6 H, m ), 3.80 (1 H, br ), 4.46 (1 H, br ), 4.86 - 4.94 (1 H, m ), 6.32 - 6.39 (2 H, m ), 6.44 (1 H, dd, J=1.8, 8.1Hz ), 6.89 - 6.93 (1 H, m ), 7.01 - 7.07 (2 H, m ), 7.13 - 7.27 (2 H, m ), 8.04 (1 H, s ).

#### [0285]

#### Working Example 2 63

##### (Production of compound 263 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.1 g ), isobutylene oxide (0.03 g ), triethylamine (0.06 ml ) wasdone in ethanol (5 ml ), 3 -day period reflux .

It removed solvent , it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ]-N- it acquired [2 -methyl -8- [(1 - (ethyl 2-hydroxy-2-methylpropanoate methylpropyl ) piperidine -4 -yl ) methyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 263 ) (0.06 g ) as pale yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.15 (6 H, s ), 1.32 - 1.46 (2 H, m ), 1.57 - 1.65 (2 H, m ), 1.70 - 2.00 (2 H, m ), 2.05 - 2.35 (3 H, m ), 2.30 (2 H, s ), 2.47 (3 H, s ), 2.89 - 2.94 (2 H, m ), 3.29 - 3.64 (4 H, m ), 3.76 (1 H, br ), 4.50 (1 H, br ), 6.34 - 6.47 (3 H, m ), 6.88 - 6.94 (1 H, m ), 7.00 - 7.08 (2 H, m ), 7.12 - 7.28 (2 H, m ), 8.02 (1 H, s ).

#### [0286]

#### Working Example 2 64

##### (Production of compound 264 )

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、2-(クロロメチル)ピリジン-N-オキサイド(0.031g)、炭酸カリウム(0.1g)、ヨウ化ナトリウム(0.03g)を DMF(5 ml)中、室温、3日間攪拌した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[1-[1-オキシド-2-ピペリジニル]メチル]-4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 264)(0.06g)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41-1.50 (2H, m), 1.65-1.69 (2H, m), 1.83-2.13 (3H, m), 2.23 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.47 (3H, s), 2.90 -2.94 (2H, m), 3.32-3.68 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.81 (1H, br), 4.50 (1H, br), 6.34-6.39(2 H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.7, 8.4 Hz), 7.00-7.07 (2H, m), 7.13-7.32 (4H, m), 7.60 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.03 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 6.3 Hz).

## [0287]

### 実施例 265

#### (化合物 265 の製造)

2-メチル-8-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.6g)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.1 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(25ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

溶媒を留去、残渣をメタノール(15ml)に溶かし、酢酸(0.5ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.21g)を加え、室温、3時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 265)(0.64g)を黄色オイルとして得た。

N-[3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.1 g ), 2 - (chloromethyl ) pyridine -N- oxide (0.031 g ), potassium carbonate (0.1 g ), sodium iodide (0.03 g ) was agitated in DMF (5 ml ), room temperature , 3-day period .

It removed solvent , it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukomatogurafii ](elution solvent :ethylacetate /methanol /triethylamine ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [ (1 -oxide -2- pyridinyl ) methyl ] -4 -bipyridinyl ] methyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 264 ) (0.06 g ) as pale yellow amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>;de 1.41 - 1.50 (2 H, m ), 1.65 - 1.69 (2 H, m ), 1.83 - 2.13 (3 H, m ), 2.23 (2 H, t, J=11.0Hz), 2.47 (3 H, s ), 2.90 -2.94 (2H, m), 3.32 - 3.68 (4H, m), 3.81 (2 H, s ), 3.81 (1 H, br ), 4.50 (1 H, br ), 6.34 - 6.39 (2 H, m ), 6.45 (1 H, dd, J=1.8, 8.1Hz ), 6.91 (1 H, dd, J=2.7, 8.4Hz ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.13 - 7.32 (4 H, m ), 7.60(1 H, d, J=6.0Hz ), 8.03 (1 H, s ), 8.25 (1 H, d, J=6.3Hz ).

## [0287]

### Working Example 2 65

#### (Production of compound 265 )

overnight reflux it did 2 -methyl -8- [2 - (1 -benzyl -4 -bipyridinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.6 g ), 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (1.1 g ), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (25 ml ), makinguse of Dean-Stark trap .

It removed solvent , melted residue in methanol (15 ml ), room temperature , 3 hours itagitated acetic acid (0.5 ml ), including cyano tri hydro sodium borate (0.21 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of basic [shirikagerukaramukomatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ]-N- it acquired [2 -methyl -8- [2 - (1 -benzyl -4 -bipyridinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 265 ) (0.64 g ) as yellow oily .

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26-1.40 (2H, m), 1.48-1.60 (2H, m), 1.65-2.13 (7H, m), 2.44 (3H, s), 2.85-2.90 (2H, m), 3.26-3.48 (2 H, m), 3.48 (2H,s), 3.66 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.77 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.47 (1H, br), 6.33 -6.46 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.32 (9H, m), 8.01 (1H, s).

## 【0288】

## 実施例 266

## (化合物 266 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、トリエチルアミン(0.15ml)を THF(5ml)に溶かし、氷冷下、ブロモアセチルクロリド(0.021ml)を加え、室温で 1 時間攪拌した。

モルホリン(0.18ml)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(モルホリノアセチル)-4-ピペリジニル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 266)(0.06g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.35 (2H, m), 1.63-1.77 (2H, m), 1.85-2.18 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.46-2.59 (4H, m), 2.63 (1H, t, J = 12.0 Hz), 3.01 (1H, t, J = 11.6 Hz), 3.18 (2H, q, J = 14.9 Hz), 3.32-3.63 (4H, m), 3.68-3.74 (4H, m), 3.81 (1H, br), 4.05-4.11 (1H, m), 4.51-4.56 (2H, m), 6.34-6.39 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.00-7.02 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.14-7.27 (2H, m), 8.05 (1H, s).

## 【0289】

## 実施例 267

## (化合物 267 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.2g)、アクリル酸エチル(0.065ml)をエタノール(5ml)中、60 deg C、一晩加熱した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フ

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> );de 1.26 - 1.40 (2 H, m ), 1.48 - 1.60 (2 H, m ), 1.65 - 2.13 (7 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.85 - 2.90 (2 H, m ), 3.26 - 3.48 (2 H, m ), 3.48 (2 H, s ), 3.66 (2 H, t, J=7.4Hz ), 3.77 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.47 (1 H, br ), 6.33 - 6.46 (3 H, m ), 6.88 - 6.94 (1 H, m ), 7.00 - 7.32 (9 H, m ), 8.01 (1 H, s ).

## [0288]

## Working Example 2 66

## (Production of compound 266 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.1 g ), it melted triethylamine (0.15 ml ) in the THF (5 ml ), 1 hour it agitated with room temperature including under ice cooling , bromo acetyl chloride (0.021 ml ).

Including morpholine (0.18 ml ), overnight it agitated with room temperature .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /methanol /triethylamine ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - (morpholino acetyl ) - 4 -bipyridinyl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 266 ) (0.06 g ) as colorless oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> );de 1.15 - 1.35 (2 H, m ), 1.63 - 1.77 (2 H, m ), 1.85 - 2.18 (3 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.46 - 2.59 (4 H, m ), 2.63 (1 H, t, J=12.0Hz ), 3.01 (1 H, t, J=11.6Hz ), 3.18 (2 H, q, J=14.9Hz ), 3.32 - 3.63 (4 H, m ), 3.68 - 3.74(4 H, m ), 3.81 (1 H, br ), 4.05 - 4.11 (1 H, m ), 4.51 - 4.56 (2 H, m ), 6.34 - 6.39 (2 H, m ), 6.45 (1 H, dd, J=1.8, 8.1Hz ), 6.92 (1 H, dd, J=1.8, 8.4Hz ), 7.00 - 7.02 (1 H, m ), 7.06 (1 H, d, J=8.1Hz ), 7.14 - 7.27 (2 H, m ), 8.05 (1 H, s ).

## [0289]

## Working Example 2 67

## (Production of compound 267 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.2 g ), ethyl acrylate (0.065 ml ) was heated in the ethanol (5 ml ), 60 deg C, overnight .

It removed solvent , it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy )

エニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-(エトキシカルボニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 267)(0.19g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.29-1.43 (2H, m), 1.60-1.65 (2H, m), 1.70-2.15 (4H, m), 2.27 (1H, br), 2.44 (3H, s), 2.50 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.69 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.87-2.93 (2H, m), 3.28-3.58 (4H, m), 3.80-3.83 (1H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.50 (1H, br), 6.35-6.46 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.28 (4H, m), 8.01 (1H, s).

### [0290]

#### 実施例 268

##### (化合物 268 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-(エトキシカルボニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.12g)をメタノール(15ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(0.7ml)を加え、3 時間還流した。

1N 塩酸(0.7ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣を酢酸エチル-メタノールに溶かし、不溶物をろ去、ろ液の溶媒を留去し、無色アモルファス(0.11g)を得た。

うち 0.05g を CHP-20 カラム(溶出溶媒:水/アセトニトリル)により精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-(カルボキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 268)(0.03g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49-1.60 (2H, m), 1.79-1.83 (2H, m), 1.88-2.13(3H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.85(2H, t, J = 6.2 Hz), 3.22-3.35 (3H, m), 3.45-3.52 (2H, m), 3.59-3.66 (1H, m), 3.87 (1H, br), 4.50 (1H, s), 6.33-6.39 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 6.89-6.93 (1H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.14-7.27 (2H, m), 8.05 (1H, s).

### [0291]

#### 実施例 269

##### (化合物 269 の製造)

[5-[3-(3-カルバモイルフェノキシ)アニリノ]-2-メチ

phenyl ] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [2 - (ethoxy carbonyl ) ethyl ] piperidine -4- yl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 267 ) (0.19 g ) as colorless oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.29 - 1.43 (2 H, m ), 1.60 - 1.65 (2 H, m ), 1.70 - 2.15 (4 H, m ), 2.27 (1 H, br ), 2.44 (3 H, s ), 2.50 (2 H, t, J=7.0Hz ), 2.69 (2 H, t, J=7.0Hz ), 2.87 - 2.93 (2 H, m ), 3.28 - 3.58 (4 H, m ), 3.80 - 3.83 (1 H, m ), 4.14 (2 H, q, J=7.2Hz ), 4.50 (1 H, br ), 6.35 - 6.46 (3 H, m ), 6.88 - 6.94 (1 H, m ), 7.00- 7.28 (4 H, m ), 8.01 (1 H, s ).

### [0290]

#### Working Example 2 68

##### (Production of compound 268 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it melted [2 -methyl -8- [[1 - [2 - (ethoxy carbonyl ) ethyl ] piperidine -4- yl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.12 g ) in methanol (15 ml ), 3 hours reflux it did including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (0.7 ml ).

Including 1 Nhydrochloric acid (0.7 ml ), solvent was removed.

residue was melted in ethylacetate -methanol , insoluble matter solvent of removal by filtration , filtrate was removed, colorless amorphous (0.11 g ) was acquired.

It refined inside 0.05 g with CHP -20column (elution solvent : water /acetonitrile ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ]-N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [2 - (carboxy ) ethyl ] piperidine -4- yl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 268 ) (0.03 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.49 - 1.60 (2 H, m ), 1.79 - 1.83 (2 H, m ), 1.88 - 2.13 (3 H, m ), 2.31 -2.38 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.52 (2 H, t, J=6.2Hz ), 2.85 (2 H, t, J=6.2Hz ), 3.22 - 3.35 (3 H, m ), 3.45 - 3.52 (2 H, m ), 3.59 - 3.66 (1 H, m ), 3.87 (1 H, br ), 4.50 (1 H, s ), 6.33 - 6.39 (2 H, m ), 6.45 (1 H, dd, J=1.8, 8.4Hz ), 6.89 - 6.93 (1 H, m ), 7.00 - 7.08 (2 H, m ), 7.14 - 7.27 (2 H, m ), 8.05 (1 H, s ).

### [0291]

#### Working Example 2 69

##### (Production of compound 269 )

[5 - [3 - (3 -carbamoyl phenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -5, 6,

ル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]酢酸(0.2g)、4-(2-アミノエチル)モルホリン(0.09g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(0.07g)、トリエチルアミン(0.13ml)、4-ジメチルアミノピリジン(触媒量)を DMF(7ml)に溶かし、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.13g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、2-[5-[3-(3-カルバモイルフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]-N-[2-モルホリノエチル]アセタミド(化合物 269)(0.11g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.36 (2H, m), 2.38-2.48 (6H, m), 2.46 (3H,s), 3.31-3.68 (8H, m), 3.97-4.00 (1H, m), 4.20 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.31 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.55 (1H, br), 5.89 (1H, br), 6.32-6.47 (4H, m), 6.74-6.79 (1H, m), 7.11-7.27 (2H, m), 7.35-7.54 (3H, m), 8.10 (1H, s).

## 【0292】

### 実施例 270

#### (化合物 270 の製造)

[5-[3-(3-アセチルアミノフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]酢酸(0.18g)、4-(2-アミノエチル)モルホリン(0.11g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(0.1g)、トリエチルアミン(0.17ml)、4-ジメチルアミノピリジン(触媒量)を DMF(20ml)に溶かし、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.2g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン)を用いて精製し、2-[5-[3-(3-アセチルアミノフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]-N-[2-モルホリノエチル]アセタミド(化合物 270)(0.11g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.96-2.18 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.37-2.46 (6H,m), 2.46 (3H,

8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] acetic acid (0.2 g ), 4 - ( 2 -aminoethyl ) morpholine (0.09 g ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate (0.07 g ), triethylamine (0.13 ml ), 4-dimethylamino pyridine it melted (catalyst amount ) in DMF (7 ml ), overnight it agitated with room temperature including hydrochloric acid 1- ethyl -3- (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide (0.13 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , 2 - [5 - [3 - (3 -carbamoyl phenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] -N- it acquired [2 -morpholino ethyl ] acetamide (compound 269 ) (0.11 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.94 - 2.36 (2 H, m ), 2.38 - 2.48 (6 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.31 - 3.68 (8 H, m ), 3.97 - 4.00 (1 H, m ), 4.20 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.31 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.55 (1 H, br ), 5.89 (1 H, br ), 6.32 - 6.47 (4 H, m ), 6.74 - 6.79 (1 H, m ), 7.11 - 7.27 (2 H, m ), 7.35 - 7.54 (3 H, m ), 8.10 (1 H, s ).

## 【0292】

### Working Example 2 70

#### (Production of compound 270 )

[5 - [3 - (3 -acetylamino phenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] acetic acid (0.18 g ), 4 - ( 2 -aminoethyl ) morpholine (0.11 g ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate (0.1 g ), triethylamine (0.17 ml ), 4-dimethylamino pyridine it melted (catalyst amount ) in DMF (20 ml ), overnight it agitated with room temperature including hydrochloric acid 1- ethyl -3- (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide (0.2 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](elution solvent :ethylacetate /methanol /triethylamine ), 2 - [5 - [3 - (3 -acetylamino phenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] -N- it acquired [2 -morpholino ethyl ] acetamide (compound 270 ) (0.11 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.96 - 2.18 (2 H, m ), 2.13 (3 H, s ), 2.37 - 2.46 (6 H, m ),

s), 3.32-3.38 (2H, m), 3.38-3.63 (6H, m), 3.94 (1H, br), 4.22 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.30 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.53 (1H, br), 6.33 (1H, s), 6.37-6.42 (2H, m), 6.76-6.78 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.21-7.33 (2H, m), 8.05 (1H, br), 8.08 (1H, s).

## 【0293】

## 実施例 271

## (化合物 271 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.28g)、アクリロニトリル(0.06ml)をエタノール(25ml)中、80 deg C、一晩加熱した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 271)(0.22 g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.45 (2H, m), 1.62-1.69 (2H, m), 1.69-2.11(5H, m), 2.45 (3H, s), 2.50 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.70 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.87-2.93 (2H, m), 3.29-3.65 (4H, m), 3.79 (1H, br), 4.49 (1H, br), 6.34-6.47 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.28 (4H, m), 8.03 (1H, s).

## 【0294】

## 実施例 272

## (化合物 272 の製造)

[2-メチル-5-[2-(フェニルチオ)アニリノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]酢酸(0.25g)、4-(2-アミノエチル)モルホリン(0.15g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.13g)、トリエチルアミン(0.24ml)、4-ジメチルアミノピリジン(触媒量)を DMF(5ml)に溶かし、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.28 g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、2-[2-メチル-5-[2-(フェニルチオ)アニリノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]-N-[2-モルホリノエチル]アセタミド(化

2.46 (3 H, s ), 3.32 -3.38 (2 H, m ), 3.38 - 3.63 (6 H, m ), 3.94 (1 H, br ), 4.22 (1 H, d, J=15.9Hz ), 4.30 (1 H, d, J=15.9Hz ), 4.53 (1 H, br ), 6.33 (1 H, s ), 6.37 - 6.42 (2 H, m ), 6.76 - 6.78 (2 H, m ), 7.10 - 7.15 (2 H, m ), 7.21 - 7.33 (2 H, m ), 8.05(1 H, br ), 8.08 (1 H, s ).

## [0293]

## Working Example 2 71

## (Production of compound 271 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.28 g ), acrylonitrile (0.06 ml ) was heated in the ethanol (25 ml ), 80 deg C, overnight .

It removed solvent , it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukomatogurafii ](elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - (2 -cyanoethyl ) piperidine -4- yl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 271 ) (0.22 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.30 - 1.45 (2 H, m ), 1.62 - 1.69 (2 H, m ), 1.69 - 2.11 (5 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.50 (2 H, t, J=6.8Hz ), 2.70 (2 H, t, J=6.8Hz ), 2.87 - 2.93 (2 H, m ), 3.29 - 3.65 (4 H, m ), 3.79 (1 H, br ), 4.49 (1 H, br ), 6.34 - 6.47 (3 H, m ), 6.88 - 6.94 (1 H, m ), 7.00 - 7.28 (4 H, m ), 8.03 (1 H, s ).

## [0294]

## Working Example 2 72

## (Production of compound 272 )

[2 -methyl -5- [2 - (phenylthio ) anilino ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] acetic acid (0.25 g ), 4 - (2 -aminoethyl ) morpholine (0.15 g ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate (0.13 g ), triethylamine (0.24 ml ), 4-dimethylamino pyridine it melted (catalyst amount ) in DMF (5 ml ), overnight it agitated with room temperature including hydrochloric acid 1- ethyl -3- (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide (0.28 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , 2 - [2 -methyl -5- [2 - (phenylthio ) anilino ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] -N- it acquired [2 -morpholino ethyl ]

合物 272)(0.2g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.05 (2H, m), 2.34-2.36 (4H, m), 2.42 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.47 (3H, s), 3.12-3.21 (1H, m), 3.30-3.37 (3H, m), 3.51-3.54 (4H, m), 3.92 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.35 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.58-4.64 (1H, m), 4.95 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.75 -6.84 (3H, m), 6.99-7.03(2H, m), 7.10-7.22 (3H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d d, J = 1.8, 7.8 Hz), 7.94 (1H, s).

#### 【0295】

#### 実施例 273

##### (化合物 273 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.2g)、トリメチルスタニルアジド(0.3g)をトルエン(25ml)中に加え一晩還流した。

溶媒を留去し、水、メタノールを加え、再度溶媒を留去した。

残渣を CHP-20 カラム(溶出溶媒:水/アセトニトリル)により精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-(テトラゾール-5-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 273)(0.16g)を淡褐色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45-2.15 (7H, m), 2.35 (3H, s), 2.61 (2H, br), 3.05-3.55 (8H, m), 3.67 (1H, br), 4.45 (1H, br), 4.60-4.95 (3H, m), 6.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.37 (1H, s), 6.47 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.95-7.27 (4H, m), 7.95 (1H, s).

#### 【0296】

#### 実施例 274

##### (化合物 274 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.15g)、4-ブロモ酪酸エチル(0.06ml)、炭酸カリウム(0.09g)、ヨウ化ナトリウム(0.05g)をエタノール(20ml)中、一晩還流した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[3-(エトキシカルボニル)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,

acetamide (compound 272 ) (0.2 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.94 - 2.05 (2 H, m ), 2.34 - 2.36 (4 H, m ), 2.42 (2 H, t, J=6.0Hz ), 2.47 (3 H, s ), 3.12 -3.21 (1 H, m ), 3.30 - 3.37 (3 H, m ), 3.51 - 3.54 (4 H, m ), 3.92 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.35 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.58 - 4.64(1 H, m ), 4.95 (1 H, d, J=7.2Hz ), 6.75 - 6.84 (3 H, m ), 6.99 - 7.03(2 H, m ), 7.10 - 7.22 (3 H, m ), 7.36 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.55 (1 H, dd, J=1.8, 7.8Hz ), 7.94 (1 H, s ).

#### 【0295】

#### Working Example 2 73

##### (Production of compound 273 )

overnight reflux it did N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- [[1 - (2 -cyanoethyl ) piperidine -4 -yl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amine (0.2 g ), in addition the trimethyl stanny azido (0.3 g ) to in toluene (25 ml ).

solvent was removed, solvent was removed for second timeincluding water and methanol .

It refined residue with CHP -20column (elution solvent : water /acetonitrile ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [2 - (tetrazole -5 -yl ) ethyl ] piperidine -4 -yl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amine (compound 273 ) (0.16 g ) as light brown oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.45 - 2.15 (7 H, m ), 2.35 (3 H, s ), 2.61 (2 H, br ), 3.05 - 3.55 (8 H, m ), 3.67(1 H, br ), 4.45 (1 H, br ), 4.60 - 4.95 (3 H, m ), 6.29 (1 H, d, J=8.2Hz ), 6.37 (1 H, s ), 6.47 (1 H, d, J=8.2Hz ), 6.86 (1 H, d, J=8.4Hz ), 6.95- 7.27 (4 H, m ), 7.95 (1 H, s ).

#### 【0296】

#### Working Example 2 74

##### (Production of compound 274 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amine (0.15 g ), ethyl 4-bromobutanoate (0.06 ml ), potassium carbonate (0.09 g ), the sodium iodide (0.05 g ) was done in ethanol (20 ml ), overnight reflux .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuroamatogurafii ] (elution solvent :methanol /ethylacetate /triethylamine ),N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [3 - (ethoxy carbonyl ) propyl ] piperidine -4 -yl ] methyl ] -

6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 274)(0.08g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.34-1.41 (2H, m), 1.60-1.64 (2H, m), 1.75-1.95 (6H, m), 2.02-2.11 (1H, m), 2.30-2.37 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.92 (2H, d, J = 11.4 Hz), 3.28-3.35 (1H, m), 3.43-3.62 (3H, m), 3.79 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.49 (1H, br), 6.33-6.39 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.00-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 8.02 (1H, s).

### [0297]

#### 実施例 275

##### (化合物 275 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[3-(エトキシカルボニル)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.07g)をメタノール(25 ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)を加え、一晩還流した。

1N 塩酸(0.6ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣をアンバーライト XAD-2 カラム(溶出溶媒:水/アセトニトリル)により精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[3-(カルボキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 275)(0.07g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55-1.70 (2H, m), 1.80-2.12 (9H, m), 2.45-2.50(2H, m), 2.46 (3H, s), 2.55-2.57 (2H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 3.25-3.63(4H, m), 3.95 (1H, br), 4.50 (1H, br), 6.34-6.39 (2H, m), 6.43 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 6.89-6.93 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 8.06 (1H, s).

### [0298]

#### 実施例 276

##### (化合物 276 の製造)

8-(N-t-ブキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.4g)、2-(フェニルチオ)アニリン(1.1g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(30ml)に加え、ディーンスターク装置を

5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 274 ) (0.08 g ) as colorless oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.34 - 1.41 (2 H, m ), 1.60 - 1.64 (2 H, m ), 1.75 - 1.95 (6 H, m ), 2.02 - 2.11 (1 H, m ), 2.30 - 2.37 (4 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.92 (2 H, d, J=11.4Hz ), 3.28 - 3.35 (1 H, m ), 3.43- 3.62 (3 H, m ), 3.79 (1 H, d, J=6.0Hz ), 4.13 (2 H, q, J=7.2Hz ), 4.49 (1 H, br ), 6.33 - 6.39 (2 H, m ), 6.45 (1 H, dd, J=1.8, 8.1Hz ), 6.91(1 H, dd, J=1.8, 8.4Hz ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.13 - 7.27 (2 H, m ), 8.02 (1 H, s ).

### [0297]

#### Working Example 2 75

##### (Production of compound 275 )

N- [3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it melted [2 -methyl -8- [[1 - [3 - (ethoxy carbonyl ) propyl ] piperidine -4 - yl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amine (0.07 g ) in methanol (25 ml ), the overnight reflux it did including 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (0.6 ml ).

Including 1 N hydrochloric acid (0.6 ml ), solvent was removed.

It refined residue with Amberlite XAD-2 column (elution solvent : water /acetonitrile ), N- [3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired [2 -methyl -8- [[1 - [3 - (carboxy ) propyl ] piperidine -4 - yl ] methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] amine (compound 275 ) (0.07 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.55 - 1.70 (2 H, m ), 1.80 - 2.12 (9 H, m ), 2.45 - 2.50 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.55 - 2.57 (2 H, m ), 2.76 - 2.79 (2 H, m ), 3.25 - 3.63 (4 H, m ), 3.95 (1 H, br ), 4.50 (1 H, br ), 6.34- 6.39 (2 H, m ), 6.43 (1 H, dd, J=1.5, 8.4Hz ), 6.89 - 6.93 (1 H, m ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.13 - 7.27 (2 H, m ), 8.06 (1 H, s ).

### [0298]

#### Working Example 2 76

##### (Production of compound 276 )

8 - 3 - day period reflux it did (N- t-butoxycarbonyl jp11 piperidine -4 - yl methyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.4 g ), 2 - (phenylthio ) aniline (1.1 g ), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (30

用いて3日間還流し、溶媒を留去した。

残渣をメタノール(25ml)に溶かし、酢酸(0.3ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.21g)を加え、室温、3時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色オイルを得た。

酢酸エチル(50ml)に溶かし、4N 塩酸/酢酸エチル(5ml)、メタノール(5ml)を加え、80 deg C、1時間加熱した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]アミン(化合物 276)(0.28g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14-1.28 (2H, m), 1.51-1.55 (2H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 2.43 (3H, s), 2.48-2.59 (2H, m), 3.04-3.18 (4 H, m), 3.35-3.53(2H, m), 4.51-4.57 (1H, m), 4.95 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.97-7.00 (2H, m), 7.07-7.21 (3H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 1.8, 7.5 Hz), 7.84 (1H, s).

#### [0299]

#### 実施例 277

##### (化合物 277 の製造)

N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]アミン(0.22g)、アクリル酸エチル(0.11ml)をエタノール(20ml)中、一晩還流した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[8-[[1-[2-(エトキシカルボニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イ

ml ), making use of Dean-Stark trap ,removed solvent .

It melted residue in methanol (25 ml ), room temperature , 3 hours it agitated acetic acid (0.3 ml ), including cyano tri hydro sodium borate (0.21 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukomamatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), pale yellow oyl was acquired.

It melted in ethylacetate (50 ml ), 80 deg C, 1 hour it heated 4 Nhydrochloric acid /ethylacetate (5 ml ), including methanol (5 ml ).

It removed after neutralizing, it extracted solvent , with ethylacetate making use of sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] -N- it acquired [2 - (phenylthio ) phenyl ] amine (compound 276 )(0.28 g ) as colorless oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.14 - 1.28 (2 H, m ), 1.51 - 1.55 (2 H, m ), 1.80 - 2.00 (3 H, m ), 2.43 (3 H, s ), 2.48 - 2.59 (2 H, m ), 3.04 - 3.18 (4 H, m ), 3.35 - 3.53 (2 H, m ), 4.51 - 4.57 (1 H, m ), 4.95(1 H, d, J=7.2Hz ), 6.76 (1 H, t, J=7.5Hz ), 6.83 (1 H, d, J=8.1Hz ), 6.97 - 7.00 (2 H, m ), 7.07 - 7.21 (3 H, m ), 7.35 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.53(1 H, dd, J=1.8, 7.5Hz ), 7.84 (1 H, s ).

#### [0299]

#### Working Example 2 77

##### (Production of compound 277 )

N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] -N- [2 - (phenylthio ) phenyl ] amine (0.22 g ), ethyl acrylate (0.11 ml ) was done in the ethanol (20 ml ), overnight reflux .

It removed solvent , it refined residue making use of basic [shirikagerukaramukomamatogurafii ](elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- [8 - [[1 - [2 - (ethoxy carbonyl ) ethyl ] piperidine -4 -yl ] methyl ] -2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ] -N- it

ル]-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]アミン(化合物277)(0.26g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.37 (2H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.50-1.58 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.85-2.05 (3H, m), 2.42 (3H, s), 2.45-2.53 (2H, m), 2.64-2.71 (2H, m), 2.82-2.88 (2H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.33-3.55 (2H, m), 4.09-4.20 (2H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 4.94 (2H, d, J= 7.8 Hz), 6.71-6.84 (2H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.06-7.22 (3H, m), 7.35 (1H, dt, J = 1.8, 7.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 7.84 (1H, s).

### 【0300】

#### 実施例 278

##### (化合物 278 の製造)

N-[8-[[1-[2-(エトキシカルボニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]アミン(0.2g)をメタノール(30ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1.8ml)を加え、3 時間還流した。

1N 塩酸(1.8ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣を XAD-2 カラム(溶出溶媒:水/アセトニトリル)により精製し、N-[8-[[1-[2-(カルボキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]アミン(化合物 278)(0.14 g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49-1.60 (2H, m), 1.72-2.02 (5H, m), 2.41 (2H, br), 2.45 (3H, s), 2.62 (2H, br), 2.96 (2H, br), 3.11-3.23 (4H, m), 3.39-3.48 (2H, m), 4.56 (1H, s), 4.92 (1H, br), 6.74-6.84 (2H, m), 6.97-7.00 (2H, m), 7.09-7.21 (3H, m), 7.36 (1H, dt, J = 1.8, 7.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.87 (1H, s).

### 【0301】

#### 実施例 279

##### (化合物 279 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.15g)、4-(ビニルスルホニル)モルホリン(0.17g)をエタノール(20ml)中、一晩還流した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出し

acquired [2 - (phenylthio ) phenyl ] amine (compound 277 ) (0.26 g ) as colorless oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.15 - 1.37 (2 H, m ), 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.50 - 1.58 (2 H, m ), 1.60 - 1.75 (2 H, m ), 1.85 - 2.05 (3 H, m ), 2.42 (3 H, s ), 2.45 - 2.53 (2 H, m ), 2.64 - 2.71 (2 H, m ), 2.82 - 2.88(2 H, m ), 3.10 - 3.15 (2 H, m ), 3.33 - 3.55 (2 H, m ), 4.09 - 4.20 (2 H, m ), 4.45 - 4.60 (1 H, m ), 4.94 (2 H, d, J=7.8Hz ), 6.71 - 6.84 (2 H, m ), 6.96 - 7.01 (2 H, m ), 7.06 - 7.22 (3 H, m ), 7.35 (1 H, dt, J=1.8, 7.7Hz ), 7.52 (1 H, dd, J=1.6, 7.8Hz ), 7.84 (1 H, s ).

### [0300]

#### Working Example 2 78

##### (Production of compound 278 )

N- [8 - [[1 - [2 - (ethoxy carbonyl ) ethyl ] piperidine -4- yl ] methyl ] -2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] -N- it melted [2 - (phenylthio ) phenyl ] amine (0.2 g ) in methanol (30 ml ), 3 hours reflux it did including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (1.8 ml ).

Including 1 Nhydrochloric acid (1.8 ml ), solvent was removed.

It refined residue with XAD-2column (elution solvent : water /acetonitrile ), N- [8 - [[1 - [2 - (carboxy ) ethyl ] piperidine -4- yl ] methyl ] -2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] -N- itacquired [2 - (phenylthio ) phenyl ] amine (compound 278 ) (0.14 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.49 - 1.60 (2 H, m ), 1.72 - 2.02 (5 H, m ), 2.41 (2 H, br ), 2.45 (3 H, s ), 2.62(2 H, br ), 2.96 (2 H, br ), 3.11 - 3.23 (4 H, m ), 3.39 - 3.48 (2 H, m ), 4.56 (1 H, s ), 4.92 (1 H, br ), 6.74 -6.84 (2 H, m ), 6.97 - 7.00 (2 H, m ), 7.09 - 7.21 (3 H, m ), 7.36 (1 H, dt, J=1.8, 7.7Hz ), 7.52 (1 H, dd, J=1.5, 7.5Hz ), 7.87 (1 H, s ).

### [0301]

#### Working Example 2 79

##### (Production of compound 279 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.15 g ), 4 - (vinyl sulfonyl ) morpholine (0.17 g ) was done in ethanol (20 ml ), overnight reflux .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including

た。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)を用いて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-[[1-[2-(モルホリノスルホニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(化合物 279)(0.14g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28-1.42 (2H, m), 1.64-1.68 (2H, m), 1.78-1.95(2H, m), 2.00-2.12 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.80-2.91 (4H, m), 3.09-3.14(2H, m), 3.26-3.36 (5H, m), 3.43-3.64 (3H, m), 3.74-3.77 (4H, m), 3.90 (1H, br), 4.48-4.50 (1H, m), 6.34-6.39 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 6.89-6.93 (1H, m), 7.00-7.06 (2H, m), 7.13-7.28 (2H, m), 8.02 (1H, s).

### 【0302】

#### 実施例 280

##### (化合物 280 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.1g)、N-シクロプロピルエチレンスルホンアミド(0.033g)をエタノール(5ml)中、3 時間還流した。

溶媒を留去、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)を用いて精製し、2-[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]-N-シクロプロピルエチレンスルホンアミド(化合物 280)(0.12g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.72-0.73 (4H, m), 1.26-1.38 (2H, m), 1.67-1.71(2H, m), 1.79-1.96 (2H, m), 2.03-2.13 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.46-2.53(1H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.95 (2H, d, J = 11.1 Hz), 3.21 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.29-3.65 (4H, m), 3.78 (1H, br), 4.50 (1H, br), 5.65 (1H, br), 6.33-6.40 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 7.00-7.07 (2H, m), 7.14-7.27 (2H, m), 8.04 (1H, s).

### 【0303】

#### 実施例 281

water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution  
solvent :methanol /ethylacetate /triethylamine ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- itacquired [2 -methyl -8- [[1 - [2 - (morpholino sulfonyl ) ethyl ] piperidine -4- yl ] methyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (compound 279 ) (0.14 g ) as colorless oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de  
1.28 - 1.42 (2 H, m ), 1.64 - 1.68 (2 H, m ), 1.78 - 1.95 (2 H, m ), 2.00 -2.12 (3 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.80 - 2.91 (4 H, m ), 3.09 - 3.14 (2 H, m ), 3.26 - 3.36 (5 H, m ), 3.43- 3.64 (3 H, m ), 3.74 - 3.77 (4 H, m ), 3.90 (1 H, br ), 4.48 - 4.50 (1 H, m ), 6.34 - 6.39 (2 H, m ), 6.45 (1 H, dd, J=1.5, 8.1Hz ), 6.89 - 6.93 (1 H, m ), 7.00 - 7.06 (2 H, m ), 7.13 - 7.28 (2 H, m ), 8.02 (1 H, s ).

### [0302]

#### Working Example 2 80

##### (Production of compound 280 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.1 g ), N- cyclopropyl ethylene sulfonamide (0.033 g ) was done in the ethanol (5 ml ), 3 hours reflux .

It removed solvent , it refined residue making use of basic  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ](elution  
solvent :ethylacetate ), 2 - [4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] methyl ] piperidine -1- yl ] -N- cyclopropyl ethane sulfonamide it acquired (compound 280 ) (0.12 g ) as colorless oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de  
0.72 - 0.73 (4 H, m ), 1.26 - 1.38 (2 H, m ), 1.67 - 1.71 (2 H, m ), 1.79 -1.96 (2 H, m ), 2.03 - 2.13 (3 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.46 - 2.53 (1 H, m ), 2.85 (2 H, t, J=6.5Hz ), 2.95 (2 H, d, J=11.1Hz ), 3.21 (2 H, t, J=6.5Hz ), 3.29 - 3.65 (4 H, m ), 3.78 (1 H, br ), 4.50 (1 H, br ), 5.65 (1 H, br ), 6.33 - 6.40 (2 H, m ), 6.45 (1 H, dd, J=1.5, 7.8Hz ), 6.92 (1 H, dd, J=2.4, 8.1Hz ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.14 - 7.27 (2 H, m ), 8.04 (1 H, s ).

### [0303]

#### Working Example 2 81

## (化合物 281 の製造)

3-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)プロピオン酸エチル(0.19g)、無水酢酸(0.36ml)をトルエン(50ml)中、7 時間還流した。

溶媒を留去し、残渣に 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.3g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)、トルエン(50ml)を加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

溶媒を留去、残渣をメタノール(50ml)に溶かし、酢酸(0.2ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.28g)を加え、室温、7 時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、3-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル]プロピオン酸エチル(化合物 281)(0.17g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.92-2.15 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.43-3.48 (2H, m), 3.88-3.92 (2H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.54 (1H, br), 5.65 (1H, s), 6.35-6.49 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.28 (4H, m), 8.13 (1H, s).

## 【0304】

## 実施例 282

## (化合物 282 の製造)

3-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル]プロピオン酸エチル(0.15g)をメタノール(30ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1.7ml)を加え、5 時間還流した。

1N 塩酸(1.7ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣を XAD-2 カラム(溶出溶媒:水/アセトニトリル)により精製し、3-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル]プロピオン酸(化合物 282)(0.13g)を淡黄色オイルとして得た。

## (Production of compound 281 )

3 - (5 -oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -2- yl ) ethyl propionate (0.19 g ), acetic anhydride (0.36 ml ) was done in toluene (50 ml ), 7 hours reflux .

It removed solvent , to residue overnight reflux it did 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (1.3 g ), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ), including toluene (50 ml ), making use of Dean-Stark trap .

It removed solvent , melted residue in methanol (50 ml ), room temperature , 7 hours itagitated acetic acid (0.2 ml ), including cyano tri hydro sodium borate (0.28 g ).

It removed after agitating, it extracted solvent , with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of  
[shirikagerukaramukomamatogurafii ] (elution  
solvent :ethylacetate /hexane ), 3 - it acquired [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -2- yl ] ethyl propionate (compound 281 ) (0.17 g ) as pale yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>)δ 1.24 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.92 - 2.15 (2 H, m ), 2.77 (2 H, t, J=7.0Hz ), 3.01 (2 H, t, J=7.0Hz ), 3.43 - 3.48(2 H, m ), 3.88 - 3.92 (2 H, m ), 4.13 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.54 (1 H, br ), 5.65 (1 H, s ), 6.35 - 6.49 (3 H, m ), 6.88 - 6.94 (1 H, m ), 7.00 - 7.28 (4 H, m ), 8.13 (1 H, s ).

## [0304]

## Working Example 2 82

## (Production of compound 282 )

3 - It melted [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -2- yl ] ethyl propionate (0.15 g ) in methanol (30 ml ), 5 hours reflux it didincluding 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (1.7 ml ).

Including 1 Nhydrochloric acid (1.7 ml ), solvent was removed.

It refined residue with XAD-2column (elution solvent : water /acetonitrile ), 3 - it acquired [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -2- yl ] propanoic acid (compound 282 ) (0.13 g ) as pale yellow oyl .

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94 (2H, br), 2.67 (2H, br), 2.95 (2H, br), 3.43-3.49 (2H, m), 4.44 (1H, br), 6.29 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.35 (1H, s), 6.44 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.92 (1H, s), 6.99-7.20 (3H, m), 7.75 (1H, br), 7.98 (1H, s).

### [0305]

#### 実施例 283

##### (化合物 283 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-[2-メチル-8-(4-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミン(0.2g)、3-ブロモメチル安息香酸メチル(0.11g)、炭酸カリウム(0.18g)をDMF(5ml)中、一晩攪拌した。

水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)を用いて精製し、3-[[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸メチル(化合物 283)(0.21g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28-1.43 (2H, m), 1.59-1.63 (2H, m), 1.79-2.08(5H, m), 2.45 (3H, s), 2.86-2.90 (2H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.43-3.60(5H, m), 3.82 (1H, d, J = 6.6 Hz), 3.92 (3H, s), 4.48-4.49 (1H, m), 6.33-6.46 (3H, m), 6.91 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.91-8.00 (3H, m).

### [0306]

#### 実施例 284

##### (化合物 284 の製造)

3-[[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸メチル(0.15g)をメタノール(25ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)を加え、4時間還流した。

1N クエン酸水溶液を加え、溶媒を濃縮した。

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.94 (2 H, br ), 2.67 (2 H, br ), 2.95 (2 H, br ), 3.43 - 3.49 (2 H, m ), 4.44 (1 H, br ), 6.29(1 H, d, J=7.5Hz ), 6.35 (1 H, s ), 6.44 (1 H, d, J=6.9Hz ), 6.83 (1 H, d, J=7.8Hz ), 6.92 (1 H, s ), 6.99 - 7.20 (3 H, m ), 7.75 (1 H, br ), 7.98(1 H, s ).

### [0305]

#### Working Example 2 83

##### (Production of compound 283 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- [2 -methyl -8- (4 -bipyridinyl methyl ) -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amine (0.2 g ), 3 -bromomethyl methyl benzoate (0.11 g ), potassium carbonate (0.18 g ) was agitated in DMF (5 ml ), overnight .

You poured to underwater, extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution  
solvent :methanol /ethylacetate /triethylamine ), 3 - it acquired  
[[4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] -2 -  
-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine  
-8-yl ] methyl ] piperidine -1- yl ] methyl ] methyl benzoate  
(compound 283 ) (0.21 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.28 - 1.43 (2 H, m ), 1.59 - 1.63 (2 H, m ), 1.79 - 2.08 (5 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.86 - 2.90 (2 H, m ), 3.30 - 3.35 (1 H, m ), 3.43 - 3.60 (5 H, m ), 3.82 (1 H, d, J=6.6Hz ), 3.92 (3 H, s ), 4.48- 4.49 (1 H, m ), 6.33 - 6.46 (3 H, m ), 6.91 (1 H, dd, J=1.5, 8.4Hz ), 7.00 - 7.06 (2 H, m ), 7.13 - 7.27 (2 H, m ), 7.39 (1 H, t, J=7.7Hz ), 7.54 (1 H, d, J=7.5Hz ), 7.91 - 8.00 (3 H, m ).

### [0306]

#### Working Example 2 84

##### (Production of compound 284 )

3 - It melted [[4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] -2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] methyl ] piperidine -1- yl ] methyl ] methyl benzoate (0.15 g ) in methanol (25 ml ), 4 hours reflux it did including 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (1.5 ml ).

Including 1 N citric acid aqueous solution , solvent was concentrated.

残渣を XAD-2 カラム(溶出溶媒:水/アセトニトリル)により精製し、3-[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸(化合物 284)(0.12g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.87-2.05 (7H, m), 2.44 (3H, s), 3.53 (2H, br), 3.35-3.42 (3H, m), 3.56-3.73 (3H, m), 3.94 (2H, br), 4.48 (1H, s), 6.33-6.35 (2H, m), 6.44 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.96-6.98 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.21 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 8.03-8.05 (2H, m), 8.38 (1H, s).

### 【0307】

#### 実施例 285

##### (化合物 285 の製造)

N-(2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イリデン)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.12g)にメタノール(3.5ml)を加え、酢酸(41μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(45mg)を加えて、室温にて 12 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[2-(1-ピロリジニルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 285)(65mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89(4H,m), 1.92-2.18(4H, m), 2.46(3H,s), 3.42-3.58(6H,m), 4.59(1H,m), 5.79(1H,d,J=8.0Hz), 5.83(1H,m), 6.89(1H,d,J=8.8Hz), 6.95-7.07(4H,m), 7.54(2H,d,J=8.4Hz), 8.09(1H,s)IR(KBr)3241,2971,1615,1507,1327,1235,1067,731cm<sup>-1</sup>

### 【0308】

#### 実施例 286

##### (化合物 286 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-ア

It refined residue with XAD-2column (elution solvent : water /acetonitrile ), 3 - it acquired [[4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 - methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] methyl ] piperidine -1 - yl ] methyl ] benzoic acid (compound 284 ) (0.12 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.87 - 2.05 (7 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 3.53 (2 H, br ), 3.35 - 3.42 (3 H, m ), 3.56 -3.73 (3 H, m ), 3.94 (2 H, br ), 4.48 (1 H, s ), 6.33 - 6.35 (2 H, m ), 6.44 (1 H, d, J=7.5Hz ), 6.87 (1 H, dd, J=2.4, 8.1Hz ), 6.96 -6.98 (1 H, m ), 7.02 (1 H, d, J=8.1Hz ), 7.12 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.21 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.34 - 7.39 (2 H, m ), 8.03 - 8.05 (2 H, m ), 8.38 (1 H, s ).

### [0307]

#### Working Example 2 85

##### (Production of compound 285 )

N- (2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ylidene ) - 2 - (pyrrolidine -1 - ylcarbonyl ) - 4 - to [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (0.12 g ) 12 hours it agitatedwith room temperature including methanol (3.5 ml ), acetic acid (41;mu l ), including the cyano tri hydro boric acid sodium (45 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], 2 -methyl -N- [2 - (1 -pyrrolidinyl carbonyl ) - 4 - [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 285 ) (65 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub> );de 1.89 (4 H, m ), 1.92 - 2.18 (4 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.42 - 3.58 (6 H, m ), 4.59(1 H, m ), 5.79 (1 H, d, J=8.0Hz ), 5.83 (1 H, m ), 6.89 (1 H, d, J=8.8Hz ), 6.95 - 7.07 (4 H, m ), 7.54 (2 H, d, J=8.4Hz ), 8.09 (1 H, s ) IR (KBr) 3,241,297,116,151,507,132,712,351,067,731 cm<sup>-1</sup>

### [0308]

#### Working Example 2 86

##### (Production of compound 286 )

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido it melted [2 and 3 -d ]

ミン(0.10g)をテトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解し、0 deg C にて 4-フェノキシフェニルイソシアネート(0.13ml)のテトラヒドロフラン(2.0ml)溶液を加え て 0 deg C にて 30 分攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルにて洗浄し、N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)ウレア(化合物 286)(0.11g)を得た。

mp246-247 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.80-1.87(2H,m), 2.28(3 H,s), 3.27(2H,m), 4.72-4.78(1H,m), 6.46(1H,d, J=7.5Hz), 6.90-6.95(4H,m), 7.06(1H,t,J=7.5Hz), 7.31-7.42(5H,m), 7.47(1H,s), 7.92(1H,s), 8.33 (1H,s)

IR(KBr)2909,1611,1568,1258cm<sup>-1</sup>

#### 【0309】

#### 実施例 287

##### (化合物 287 の製造)

N-[5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロフェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.33g)を 85%エタノール(9.9ml)に溶解し、塩化カルシウム(45mg)、還元鉄(224mg)を加え、12 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過して酢酸エチルで洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(3-クロロフェノキシ)-N<sup>2</sup>-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(化合物 287)(225mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82-1.96(1H,m), 2.08-2.19 (1H,m), 2.45(3H,s), 3.36(2H,br), 3.38-3.56(2H, m), 4.50(1H,m), 5.71(1H,m), 6.38(1H,J=8.4,2.6 Hz), 6.51(1H,d,J=2.6Hz), 6.73(1H,d,J=8.0Hz), 6.93-7.03(3H,m), 7.17-7.26(1H,m), 8.10(1H,s)

pyrimidine -5-amine (0.10 g ) in tetrahydrofuran (5.0 ml ), with 0 deg C 30minutes it agitated with 0 deg C 4 -phenoxy phenyl isocyanate including tetrahydrofuran (2.0 ml ) solution of (0.13 ml ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired waswashed with hexane /ethylacetate , N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- (4 -phenoxy phenyl ) urea (compound 286 ) (0.11 g ) wasacquired.

mp246-247deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub> );de 1.80 - 1.87 (2 H, m ), 2.28 (3 H, s ), 3.27 (2 H, m ), 4.72 - 4.78 (1 H, m ), 6.46(1 H, d, J=7.5Hz ), 6.90 - 6.95 (4 H, m ), 7.06 (1 H, t, J=7.5Hz ), 7.31 - 7.42 (5 H, m ), 7.47 (1 H, s ), 7.92 (1 H, s ), 8.33 (1 H, s )

IR (KBr ) 2909, 1611, 1568 and 1258 cm <sup>-1</sup>  
[0309]

#### Working Example 2 87

##### (Production of compound 287 )

N- [5 - (3 -chlorophenoxy ) - 2 -nitrophenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it melted [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.33 g ) in 85% ethanol (9.9 ml ), 12hour heating and refluxing it did calcium chloride (45 mg ), including reduced iron (224 mg ).

After cooling, celite filtration doing in room temperature , you washed with the ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], 4 - (3 -chlorophenoxy ) -N<sup>2</sup>- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) benzene -1, 2- diamine (compound 287 ) (225 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub> );de 1.82 - 1.96 (1 H, m ), 2.08 - 2.19 (1 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.36 (2 H, br ), 3.38 -3.56 (2 H, m ), 4.50 (1 H, m ), 5.71 (1 H, m ), 6.38 (1 H, J=8.4, 2.6Hz ), 6.51 (1 H, d, J=2.6Hz ), 6.73 (1 H, d, J=8.0Hz ), 6.93 - 7.03 (3 H, m ), 7.17 - 7.26 (1 H, m ), 8.10 (1 H, s )

## 【0310】

## 実施例 288

## (化合物 288 の製造)

4-(3-クロロフェノキシ)-N<sup>2</sup>-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(198mg)をテトラヒドロフラン(3.96ml)に溶解し、N,N-カルボジイミダゾール(126mg)を加え、室温にて 16 時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、6-(3-クロロフェノキシ)-1-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン(化合物 288)(100mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.15-2.27(2H,m), 2.48(3H,s), 3.53-3.66(2H,m), 5.70-5.79(1H,m), 5.88(1H,br), 6.34(1H,d,J=2.2Hz), 6.70-6.78(2H,m), 6.86-6.89(1H,m), 6.99-7.12(2H,m), 7.19(1H,t,J=8.0Hz), 7.72(1H,s), 9.74(1H,br)

IR(KBr)3233,1701,1590,1472,1223,733cm<sup>-1</sup>

## 【0311】

## 実施例 289

## (化合物 289 の製造)

4-クロロ-N-[3-[3-[(2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イルiden)アミノ]フェノキシ]フェニル]ベンズアミド(0.19g)にメタノール(5.7ml)を加え、酢酸(45 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(49mg)を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-クロロ-N-[3-[3-[(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェノキシ]フェニル]ベンズアミド(化合物 289)(114mg)を得た。

H, s )

## [0310]

## Working Example 2 88

## (Production of compound 288 )

4 - (3 -chlorophenoxy ) -N<sup>2</sup>- it melted (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) benzene -1, 2- diamine (198 mg ) in tetrahydrofuran (3.96 ml ), 16 hours itagitated with room temperature including N, N- carbo diimidazole (126 mg ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], 6 - (3 -chlorophenoxy ) -1 - (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -1 and 3 -dihydro benzimidazole -2 - on (compound 288 ) (100 mg ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>)δ 2.15 - 2.27 (2 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 3.53 - 3.66 (2 H, m ), 5.70 - 5.79 (1 H, m ), 5.88 (1 H, br ), 6.34 (1 H, d, J=2.2Hz ), 6.70 - 6.78 (2 H, m ), 6.86 - 6.89 (1 H, m ), 6.99 - 7.12 (2 H, m ), 7.19(1 H, t, J=8.0Hz ), 7.72 (1 H, s ), 9.74 (1 H, br )

IR (KBr) 32,331,701,159,014,721,223,733 cm<sup>-1</sup>

## [0311]

## Working Example 2 89

## (Production of compound 289 )

4 -chloro -N- to [3 - [ (2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ylidene ) amino ] phenoxy ] phenyl ] benzamide (0.19 g ) 2 hours it agitated with room temperature including methanol (5.7 ml ), acetic acid (45;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium (49 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], 4 -chloro -N- [3 - [ (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenoxy ] phenyl ] benzamide

ンズアミド(化合物 289)(114mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92-2.18(2H,m), 2.39(3H,s), 3.46(2H,m), 3.86(1H,d,J=7.4Hz), 4.51(1H,m), 5.64(1H,br), 6.35-6.47(3H,m), 6.81-6.87(1H, m), 7.15(1H,t,J=8.0Hz), 7.22-7.35(2H,m), 7.39-7.80(3H,m), 7.81(2H,d,J=8.4Hz), 8.07(1H,s), 8.28(1H,s)

IR(KBr)3235,1603,1489,1437,1186,731cm<sup>-1</sup>

### 【0312】

#### 実施例 290

##### (化合物 290 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(165mg)にメタノール(5.0ml)を加え、酢酸(48 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(53mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 290)(94mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-2.00(3H,m), 2.09-2.13(1H,m), 2.50(3H,s), 3.12(3H,s), 3.24-3.31(1H, m), 3.58-3.65(1H,m), 4.00(1H,d,J=6.0Hz), 4.61(1H,m), 6.13-6.15(1H,m), 6.27-6.33(2H,m), 6.82-6.87(1H,m), 6.96-7.11(3H,m), 7.21(1H,t,J=8.4Hz), 8.04(1H,s)

### 【0313】

#### 実施例 291

##### (化合物 291 の製造)

N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(170mg)にメタノール(5.1ml)を加え、酢酸(50 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(55mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

(compound 289 ) (114 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.92 - 2.18 (2 H, m ), 2.39 (3 H, s ), 3.46 (2 H, m ), 3.86 (1 H, d, J=7.4Hz), 4.51 (1 H, m ), 5.64(1 H, br), 6.35 - 6.47 (3 H, m ), 6.81 - 6.87 (1 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.22 - 7.35 (2 H, m ), 7.39 - 7.80 (3 H, m ), 7.81 (2 H, d, J=8.4Hz ), 8.07 (1 H, s ), 8.28 (1 H, s )

IR (KBr ) 32,351,603,148,914,371,186,731 cm <sup>-1</sup>

### [0312]

#### Working Example 2 90

##### (Production of compound 290 )

N- [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] -N- to ( 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [ tetorahidoropirimido ] [ 4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amine ( 165 mg ) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol ( 5.0 ml ), acetic acid ( 48;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium ( 53 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [ tetorahidoropirimido ] [ 4 and 5 -b ] azepine -5-amine (compound 290 )(94 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.89 - 2.00 (3 H, m ), 2.09 - 2.13 (1 H, m ), 2.50 (3 H, s ), 3.12 (3 H, s ), 3.24 -3.31 (1 H, m ), 3.58 - 3.65 (1 H, m ), 4.00 (1 H, d, J=6.0Hz), 4.61 (1 H, m ), 6.13 - 6.15 (1 H, m ), 6.27 - 6.33(2 H, m ), 6.82 - 6.87 (1 H, m ), 6.96 - 7.11 (3 H, m ), 7.21 (1 H, t, J=8.4Hz ), 8.04 (1 H, s )

### [0313]

#### Working Example 2 91

##### (Production of compound 291 )

N- [ 4 - ( 4 - chlorophenoxy ) phenyl ] -N- to ( 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [ tetorahidoropirimido ] [ 4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amine ( 170 mg ) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol ( 5.1 ml ), acetic acid ( 50;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium ( 55 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 291)(105mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88-2.02(3H,m), 2.09-2.16(1H,m), 2.51(3H,s), 3.14(3H,s), 3.26-3.33(1H,m), 3.61-3.70(1H,m), 3.87(1H,m), 4.58-4.63(1H,m), 6.48(2H,d,J=8.7Hz), 6.79-6.86(4H,m), 7.18-7.24(2H,m), 8.07(1H,s)

#### [0314]

#### 実施例 292

##### (化合物 292 の製造)

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オノン(125mg)にトルエン(3.8ml)を加え、3-(ピリジン-3-イルメトキシ)アニリン(0.39g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(25mg)を加えて 48 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-(ピリジン-3-イルメトキシ)アニリン(0.15g)を得た。

N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-(ピリジン-3-イルメトキシ)アニリン(150mg)にメタノール(3.0ml)を加え、酢酸(46μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(50mg)を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2,9-ジメチル-N-[3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ], N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9 -[tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (compound 291 )(105 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.88 - 2.02 (3 H, m ), 2.09 - 2.16 (1 H, m ), 2.51 (3 H, s ), 3.14 (3 H, s ), 3.26 -3.33 (1 H, m ), 3.61 - 3.70 (1 H, m ), 3.87 (1 H, m ), 4.58 - 4.63 (1 H, m ), 6.48 (2 H, d, J=8.7Hz ), 6.79 - 6.86(4 H, m ), 7.18 - 7.24 (2 H, m ), 8.07 (1 H, s )

#### [0314]

#### Working Example 2 92

##### (Production of compound 292 )

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9 - to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (125 mg ) 48 hour heating and refluxing it did after adding(pyridine -3- yl methoxy ) aniline (0.39 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (25 mg ) including toluene (3.8 ml ), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ], N- (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9 -[tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) - 3 - (pyridine -3- yl methoxy ) aniline (0.15 g ) was acquired.

N- (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9 - [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) - 3 - to (pyridine -3- yl methoxy ) aniline (150 mg ) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol (3.0 ml ), acetic acid (46;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium (50 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ], 2 and 9 -dimethyl -N-[3 - (3 -pyridyl methoxy ) phenyl ] - 6, 7, 8 and 9 -

物 292)(98mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92-2.00(3H,m), 2.04-2.10(1H,m), 2.51(3H,s), 3.13(3H,s), 3.23-3.33(1H,m), 3.57-3.67(1H,m), 3.92(1H,d,J=6.6Hz), 4.62(1H,m), 5.01(2H,s), 6.10-6.13(1H,m), 6.18(1H,dd,J=8.1,2.7Hz), 6.32(1H,dd,J=8.4,2.1Hz), 7.05(1H,t,J=8.4Hz), 7.18-7.34(1H,m), 7.72-7.76(1H,m), 8.06(1H,m), 8.56-8.58(1H,m), 8.65(1H,d,J=1.8Hz)

### [0315]

#### 実施例 293

##### (化合物 293 の製造)

N-[4-[[4,6-ジメチル-2-ピリミジル)スルファニル]メチル]フェニル]-N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.36g)にメタノール(7.2ml)を加え、酢酸(98μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(108mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[4-[[4,6-ジメチル-2-ピリミジル)スルファニル]メチル]フェニル]-2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 293)(22.5mg)を得た。

mp149-151 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.71-2.09(4H,m), 2.39(3H,s), 2.50(3H,s), 3.13(3H,s), 3.22-3.35(1H,m), 3.54-3.69(1H,m), 3.86(1H,d,J=6.2Hz), 4.30(2H,s), 4.61(1H,m), 6.43(2H,d,J=8.4Hz), 6.67(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 8.05(1H,s)

IR(KBr)2922,1582,1269cm<sup>-1</sup>

|                                           |            |        |  |
|-------------------------------------------|------------|--------|--|
| 元素分析値C23H28N6Sとして                         |            |        |  |
| elemental analysis values C23H28N6S doing |            |        |  |
| Calcd. : C, 65. 68; H                     | , 6. 71; N | 19. 98 |  |
| Calcd.:C,65.68;H                          | 6.71 ; N   | 19. 98 |  |

[tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (compound 292 ) (98 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.92 - 2.00 (3H, m ), 2.04 - 2.10 (1 H, m ), 2.51 (3 H, s ), 3.13 (3 H, s ), 3.23 -3.33 (1 H, m ), 3.57 - 3.67 (1 H, m ), 3.92 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.62 (1 H, m ), 5.01 (2 H, s ), 6.10 - 6.13 (1 H, m ), 6.18 (1 H, dd, J=8.1, 2.7Hz ), 6.32 (1 H, dd, J=8.4, 2.1Hz ), 7.05 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.18 - 7.34 (1 H, m ), 7.72 - 7.76 (1 H, m ), 8.06 (1 H, m ), 8.56 - 8.58 (1 H, m ), 8.65 (1 H, d, J=1.8Hz )

### [0315]

#### Working Example 2 93

##### (Production of compound 293 )

N- [4 - [[ (4 and 6 -dimethyl -2- pyrimidyl ) sulfanyl ] methyl ] phenyl ] -N- to (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amine (0.36 g ) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol (7.2 ml ), acetic acid (98;mu l ), including cyano tri hydro boric acid sodium (108 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with  
[shirikagerukaramukomatogurafii ], N- [4 - [[ (4 and 6 -dimethyl -2- pyrimidinyl ) sulfanyl ] methyl ] phenyl ] - 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (compound 293 )(225 mg ) was acquired.

mp149-151deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.71 - 2.09 (4H, m ), 2.39 (3 H, s ), 2.50 (3 H, s ), 3.13 (3 H, s ), 3.22 - 3.35 (1 H, m ), 3.54 - 3.69 (1 H, m ), 3.86 (1 H, d, J=6.2Hz ), 4.30 (2 H, s ), 4.61 (1 H, m ), 6.43 (2 H, d, J=8.4Hz ), 6.67 (1 H, s ), 7.20 (2 H, d, J=8.6Hz ), 8.05 (1 H, s )

IR (KBr) 2922, 1582 and 1269 cm<sup>-1</sup>

|         |             |      |        |      |        |
|---------|-------------|------|--------|------|--------|
| Found : | :C, 65. 39; | ;H,  | 6. 83; | ;N,  | 19. 98 |
| Found:  | :C,65.39;   | ; H, | 6.83 ; | ; N, | 19. 98 |

## 【0316】

## 実施例 294

## (化合物 294 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.19g)にメタノール(5.7ml)を加え、酢酸(57μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(63mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物294)(142mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64-2.03(4H,m), 2.28(3H,s), 3.20(1H,m), 3.48(1H,m), 3.75-3.84(1H,m), 4.69(1H,m), 6.15-6.29(2H,m), 6.37(1H,d,J=7.6Hz), 6.87-7.14(4H,m), 7.34(1H,t,J=8.0Hz), 7.83(1H,s)

IR(KBr)2934,1583,1472,1223,1151,733cm<sup>-1</sup>

## 【0317】

## 実施例 295

## (化合物 295 の製造)

N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.38g)にメタノール(11.4ml)を加え、酢酸(115μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(126mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[4-(4-

## [0316]

## Working Example 294

## (Production of compound 294 )

N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] -N- to (2 -methyl -6, 7, 8, 9 - [tetrahydronaphthalene ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -ylidene ) amine (0.19 g ) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol (5.7 ml ), acetic acid (57;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium (63 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with

[shirikagerukaramukomatogurafii ], N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] -2 -methyl -6, 7, 8, 9 - [tetrahydronaphthalene ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -amine (compound 294 ) (142 mg ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub> );de 1.64 - 2.03 (4 H, m ), 2.28 (3 H, s ), 3.20 (1 H, m ), 3.48 (1 H, m ), 3.75 - 3.84 (1 H, m ), 4.69 (1 H, m ), 6.15 - 6.29 (2 H, m ), 6.37 (1 H, d, J=7.6Hz ), 6.87 - 7.14 (4 H, m ), 7.34 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.83(1 H, s )

IR (KBr) 29,341,583,147,212,231,151,733 cm<sup>-1</sup>

## [0317]

## Working Example 295

## (Production of compound 295 )

N- [4 - (4 - chlorophenoxy ) phenyl ] -N- to (2 -methyl -6, 7, 8, 9 - [tetrahydronaphthalene ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -ylidene ) amine (0.38 g ) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol (11.4 ml ), acetic acid (115;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium (126 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with

クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物295)(215mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.78-2.14(4H,m), 2.28(3H,s), 3.24(1H,m), 3.48(1H,m), 4.68(1H,m), 5.99(1H,d,J=7.0Hz), 6.80-6.88(4H,m), 7.02(1H,m), 7.33(1H,d,J=8.8Hz), 7.87(1H,s)

IR(KBr)3254,2934,1588,1483,1233,826,731cm<sup>-1</sup>

### 【0318】

#### 実施例 296

##### (化合物 296 の製造)

N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-4-[[[(1-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]スルファニル]アニリン(0.12g)にメタノール(3.6ml)を加え、酢酸(35 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(38mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2,9-ジメチル-N-[4-[[[(1-メチル-テトラゾール-5-イル)メチル]スルファニル]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 296)(81mg)を得た。

mp155-158 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-2.08(4H,m), 2.41(3H,s), 3.13(3H,s), 3.27-3.40(2H,m), 3.78-3.95(1H,m), 3.87(3H,s), 4.32(2H,s), 4.74(1H,m), 6.44-6.52(3H,m), 7.07(2H,d,J=8.8Hz), 7.85(1H,s)

### 【0319】

#### 実施例 297

##### (化合物 297 の製造)

N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.43g)にメタノール(12.9ml)を加え、酢酸(109 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(119mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

[shirikagerukaramukomatogurafii ], N- [ 4 - ( 4 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [ 4 and 5 -b ] azepine -5-amine (compound 295 ) (215 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub> );de 1.78 - 2.14 ( 4 H, m ), 2.28 ( 3 H, s ), 3.24 ( 1 H, m ), 3.48 ( 1 H, m ), 4.68 ( 1 H, m ), 5.99 ( 1 H, d, J=7.0Hz ), 6.80 - 6.88 ( 4 H, m ), 7.02 ( 1 H, m ), 7.33 ( 1 H, d, J=8.8Hz ), 7.87 ( 1 H, s )

IR (KBr) 32,542,934,158,814,831,233,826,731 cm <sup>-1</sup>

### 【0318】

#### Working Example 2 96

##### (Production of compound 296 )

N- ( 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [ 4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) - 4 - to [[ ( 1 -methyl tetrazole -5-yl ) methyl ] sulfanyl ] aniline (0.12 g ) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol (3.6 ml ), acetic acid (35;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium (38 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with  
[shirikagerukaramukomatogurafii ], 2 and 9 -dimethyl -N- [ 4 - [[ ( 1 -methyl -tetrazole -5-yl ) methyl ] sulfanyl ] phenyl ] - 6, 7, 8 and 9 - [tetorahidoropirimido ] [ 4 and 5 -b ] azepine -5-amine (compound 296 ) (81 mg ) was acquired.

mp155-158deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub> );de 1.80 - 2.08 ( 4 H, m ), 2.41 ( 3 H, s ), 3.13 ( 3 H, s ), 3.27 - 3.40 ( 2 H, m ), 3.78 -3.95 ( 1 H, m ), 3.87 ( 3 H, s ), 4.32 ( 2 H, s ), 4.74 ( 1 H, m ), 6.44 - 6.52 ( 3 H, m ), 7.07 ( 2 H, d, J=8.8Hz ), 7.85 ( 1 H, s )

### 【0319】

#### Working Example 2 97

##### (Production of compound 297 )

N- ( 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [ 4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) - 3 - to [ ( 5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] aniline (0.43 g ) 2 hours it agitated with the room temperature including methanol (12.9 ml ), acetic acid (109;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium (119 mg ).

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2,9-ジメチル-N-[3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 297)(330mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93-2.10(4H,m), 2.41(3H,s), 2.49(3H,m), 3.11(3H,s), 3.23-3.33(1H,m), 3.57-3.65(1H,m), 3.90(1H,d,J=6.6Hz), 4.63(1H,m), 4.92(2H,s), 6.15-6.21(2H,m), 6.34-6.40(1H,m), 7.06(1H,t,J=8.4Hz), 7.39-7.46(3H,m), 7.98-8.03(2H,m), 8.05(1H,s)

IR(KBr)3275,2930,1584,1190,733cm<sup>-1</sup>

### 【0320】

#### 実施例 298

##### (化合物 298 の製造)

3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.40g)にメタノール(12.0ml)を加え、酢酸(104 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(114mg)を加えて、室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 298)(197mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78-2.09(4H,m), 2.41(3H,s), 2.46(3H,s), 3.31(1H,m), 3.45(1H,m), 3.83-3.90(1H,m), 4.06(1H,d,J=7.0Hz), 4.64(1H,m), 4.92(2H,s), 5.55-5.60(1H,m), 6.19-6.23(2H,m), 6.35-6.40(1H,m), 7.06(1H,t,J=8.2Hz), 7.40-7.46(3H,m), 7.98-8.03(2H,m), 8.13(1H,s)

IR(KBr)3248,2938,1590,1435,1190,910,733cm<sup>-1</sup>

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 and 9 -dimethyl -N-[3 - [ (5 -methyl -2 - phenyl -1, 3 - oxazole -4 - yl ) methoxy ] phenyl ] - 6, 7, 8 and 9 - [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -amine (compound 297 ) (330 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.93 - 2.10 (4 H, m ), 2.41 (3 H, s ), 2.49 (3 H, m ), 3.11 (3 H, s ), 3.23 - 3.33 (1 H, m ), 3.57 - 3.65 (1 H, m ), 3.90 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.63 (1 H, m ), 4.92 (2 H, s ), 6.15 - 6.21 (2 H, m ), 6.34 - 6.40 (1 H, m ), 7.06 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.39 - 7.46 (3 H, m ), 7.98 - 8.03 (2 H, m ), 8.05 (1 H, s )

IR (KBr ) 3,275,293,015,841,190,733 cm <sup>-1</sup>

### [0320]

#### Working Example 2 98

##### (Production of compound 298 )

3 - [ (5 -methyl -2 - phenyl -1, 3 - oxazole -4 - yl ) methoxy ] -N- to (2 -methyl -6, 7, 8, 9 - [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -yldene ) aniline (0.40 g ) 2 hours it agitated with room temperature including methanol (12.0 ml ), acetic acid (104;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium (114 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 -methyl -N- [3 - [ (5 -methyl -2 - phenyl -1, 3 - oxazole -4 - yl ) methoxy ] phenyl ] - 6, 7, 8 and 9 - [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -amine (compound 298 ) (197 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.78 - 2.09 (4 H, m ), 2.41 (3 H, s ), 2.46 (3 H, s ), 3.31 (1 H, m ), 3.45 (1 H, m ), 3.83- 3.90 (1 H, m ), 4.06 (1 H, d, J=7.0Hz ), 4.64 (1 H, m ), 4.92 (2 H, s ), 5.55 - 5.60 (1 H, m ), 6.19 - 6.23 (2 H, m ), 6.35 - 6.40 (1 H, m ), 7.06 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.40 - 7.46 (3 H, m ), 7.98 - 8.03 (2 H, m ), 8.13 (1 H, s )

IR (KBr ) 32,482,938,159,014,351,190,910,733 cm

<sup>-1</sup>

## 【0321】

## 実施例 299

## (化合物 299 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.11g)を N,N-ジメチルホルムアミド(2.2ml)に溶解し、60%水素化ナトリウム(13mg)を加え、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(45 μl)を加えた後、室温にて18時間攪拌した。

反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-9-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 299)(21mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.15(4H,m), 2.44(3H,s), 2.98(3H,s), 3.09(3H,s), 3.53-3.65(2H,m), 3.99(1H,d,J=16.2Hz), 4.64(1H,m), 4.89(1H,d,J=16.2Hz), 4.96(1H,d,J=7.0Hz), 6.24-6.42(3H,m), 6.83-6.89(1H,m), 6.99-7.26(4H,m), 8.08(1H,s)

## 【0322】

## 実施例 300

## (化合物 300 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-9-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(1.14g)を CHIRALPAK AD(50mmID × 500mmL)を用いて光学分割し、(+)-2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-9-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 300)(515mg)を得た。

[α]<sub>D</sub>=+13.1° (C=0.46,メタノール,20 deg C)

IR(KBr)3312,2934,1653,1583,1223,1150,731cm<sup>-1</sup>

元素分析値C25H28N5O2Clとして

elemental analysis values C25H28N5O2Cl doing

Calcd. :C, 64.44; H, 6.06; N

## [0321]

## Working Example 299

## (Production of compound 299 )

N-[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (0.11 g ) in N, N- dimethylformamide (2.2 ml ),2 -chloro -N, N- dimethylacetamide after adding (45;μl ), 18 hours it agitated with room temperature including 60% sodium hydride (13 mg ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], 2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -9-yl ] -N, N- dimethylacetamide (compound 299 ) (21 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);δ 1.90 - 2.15 (4 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.98 (3 H, s ), 3.09 (3 H, s ), 3.53 - 3.65 (2 H, m ), 3.99 (1 H, d, J=16.2Hz ), 4.64 (1 H, m ), 4.89 (1 H, d, J=16.2Hz ), 4.96 (1 H, d, J=7.0Hz ), 6.24 - 6.42 (3 H, m ), 6.83 - 6.89 (1 H, m ), 6.99 - 7.26 (4 H, m ), 8.08 (1 H, s )

## [0322]

## Working Example 300

## (Production of compound 300 )

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -9-yl ] -N, N- dimethylacetamide (1.14 g ) optical resolution was done making use of ChiralPak AD (50 mmIDX 500mmL ),(+)- 2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -9-yl ] -N, N- dimethylacetamide (compound 300 ) (515 mg ) was acquired.

[;al]<sub>D</sub>=+13.1\* (C=0.46, methanol , 20deg C)

IR (KBr ) 331,229,341,653,158,312,231,150,731 cm<sup>-1</sup>

|                                              |  |       |
|----------------------------------------------|--|-------|
| 元素分析値C25H28N5O2Clとして                         |  |       |
| elemental analysis values C25H28N5O2Cl doing |  |       |
| Calcd. :C, 64.44; H, 6.06; N                 |  | 15.03 |

|                         |             |             |      |        |
|-------------------------|-------------|-------------|------|--------|
| Calcd.:C,64.44;H,6.06;N |             |             |      | 15. 03 |
| Found :                 | :C, 64. 51; | ; H, 6. 25; | ; N, | 15. 05 |
| Found:                  | :C,64.51;   | ; H,6.25;   | ; N, | 15. 05 |

[0323]

## 実施例 301

## (化合物 301 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-9-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(1.14g)を CHIRALPAK AD(50mmID × 500mmL)を用いて光学分割し、(-)-2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-9-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 301)(521mg)を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=-14.5° (C=0.43,メタノール,20 deg C)

IR(KBr)3299,2934,1651,1584,1223,1150,731cm<sup>-1</sup>

[0323]

## Working Example 301

## (Production of compound 301 )

2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8 - [ tetroahidoropirimido ] [ 4 and 5 -b ] azepine -9-yl ] -N, N-dimethylacetamide ( 1.14 g ) optical resolution was done making use of ChiralPak AD ( 50 mmIDX 500mmL ),(-) - 2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8 - [ tetroahidoropirimido ] [ 4 and 5 -b ] azepine -9-yl ] -N, N-dimethylacetamide ( compound 301 ) ( 521 mg ) was acquired.

[;al]<sub>D</sub>=-14.5\* (C=0.43, methanol , 20deg C )

IR (KBr) 329,929,341,651,158,412,231,150,731 cm<sup>-1</sup>

|                                              |             |             |      |   |        |
|----------------------------------------------|-------------|-------------|------|---|--------|
| 元素分析値C25H28N5O2Clとして                         |             |             |      |   |        |
| elemental analysis values C25H28N5O2Cl doing |             |             |      |   |        |
| Calcd. :C, 64. 44;H, 6. 06;N                 |             |             |      |   | 15. 03 |
| Calcd.:C,64.44;H,6.06;N                      |             |             |      |   | 15. 03 |
| Found :                                      | :C, 64. 31; | ; H, 5. 85; | ; N, | 1 | 4. 87  |
| Found:                                       | :C,64.31 ;  | ; H,5.85;   | ; N, | 1 | 4. 87  |

[0324]

## 実施例 302

## (化合物 302 の製造)

3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.21g)にメタノール(6.3ml)を加え、酢酸(59 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(65mg)を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

[0324]

## Working Example 302

## (Production of compound 302 )

3 - ( 1 and 3 - benzothiazole -2 - yl methoxy ) -N- to ( 2 -methyl -6, 7, 8, 9 - [ tetroahidoropirimido ] [ 4 and 5 -b ] azepine -5 -yldene ) aniline ( 0.21 g ) 2 hours it agitated with room temperature including methanol ( 6.3 ml ), acetic acid ( 59;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium ( 65 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 302)(121mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-2.13(4H,m), 2.47(3H,s), 3.24-3.47(2H,m), 4.64(1H,m), 5.38(1H,m), 5.42(2H,s), 6.20-6.26(2H,m), 6.35-6.41(1H,m), 7.06(1H,t,J=7.8Hz), 7.38-7.53(2H,m), 7.86-7.91(1H,m), 8.02(1H,d,J=8.0Hz), 8.15(1H,s)

IR(KBr)3252,2938,1590,1435,1192,731cm<sup>-1</sup>

### 【0325】

#### 実施例 303

##### (化合物 303 の製造)

3-[(E)-2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エテニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.16g)にメタノール(4.8ml)を加え、酢酸(42μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(46mg)を加えて、室温にて3時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[3-[(E)-2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エテニル]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 303)(83mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93-2.20(4H,m), 2.48(3H,s), 2.49(3H,s), 3.35-3.49(2H,m), 3.96(1H,m), 4.70(1H,m), 5.18(1H,s), 6.45-6.50(1H,m), 6.73(1H,m), 6.82(1H,d,J=15.6Hz), 6.94(1H,d,J=7.8Hz), 7.15(1H,t,J=7.8Hz), 7.25(1H,d,J=15.8Hz), 7.41-7.49(3H,m), 8.03-8.09(2H,m), 8.21(1H,s)

IR(KBr)3241,2926,1584,1443,731cm<sup>-1</sup>

### 【0326】

#### 実施例 304

##### (化合物 304 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(1.5g)にトルエン(45ml)を加え、3-(ペ

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N-[3-(1 and 3-benzothiazole-2-yl methoxy)phenyl]-2-methyl-6,7,8,9-[tetrahydropyrimido][4 and 5-b]azepine-5-amine (compound 302) (121 mg) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>)δ 1.83 - 2.13 (4H, m), 2.47 (3H, s), 3.24 - 3.47 (2H, m), 4.64 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.42 (2H, s), 6.20 - 6.26 (2H, m), 6.35 - 6.41 (1H, m), 7.06 (1H, t, J=7.8Hz), 7.38 - 7.53 (2H, m), 7.86 - 7.91 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=8.0Hz), 8.15 (1H, s)

IR (KBr) 32,522,938,159,014,351,192,731 cm<sup>-1</sup>

<sup>-1</sup>

### [0325]

#### Working Example 303

##### (Production of compound 303)

3-[(E)-2-(5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazole-4-yl)ethenyl]-N-(2-methyl-6,7,8,9-[tetrahydropyrimido][4 and 5-b]azepine-5-ylidene)aniline (0.16 g) 3 hours it agitated with room temperature including methanol (4.8 ml), acetic acid (42 μl), including cyano tri hydro boric acid sodium (46 mg).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 2-methyl-N-[3-[(E)-2-(5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazole-4-yl)ethenyl]phenyl]-6,7,8 and 9-[tetrahydropyrimido][4 and 5-b]azepine-5-amine (compound 303) (83 mg) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>)δ 1.93 - 2.20 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.35 - 3.49 (2H, m), 3.96 (1H, m), 4.70 (1H, m), 5.18 (1H, s), 6.45 - 6.50 (1H, m), 6.73 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=15.6Hz), 6.94 (1H, d, J=7.8Hz), 7.15 (1H, t, J=7.8Hz), 7.25 (1H, d, J=15.8Hz), 7.41 - 7.49 (3H, m), 8.03 - 8.09 (2H, m), 8.21 (1H, s)

IR (KBr) 3,241,292,615,841,443,731 cm<sup>-1</sup> <sup>-1</sup>

### [0326]

#### Working Example 304

##### (Production of compound 304)

2-methyl-6,7,8,9-to[tetrahydropyrimido][4 and 5-b]azepine-5-on (1.5 g) 30 hour heating and refluxing it did

ンジルオキシ)アニリン(3.4g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(0.32g)を加えて 30 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(1.1g)を得た。

N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(1.0g)にメタノール(30ml)を加え、酢酸(0.32ml)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.35g)を加えて、室温にて 3 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 304)(0.57g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92-2.14(4H,m), 2.48(3H,s), 3.32-3.48(2H,m), 3.91(1H,d,J=7.0Hz), 4.62(1H,m), 5.00(2H,s), 5.12(1H,m), 6.18-6.24(2H,m), 6.32-6.38(1H,m), 7.10(1H,t,J=8.2Hz), 7.30-7.44(6H,m), 8.16(1H,s)

### [0327]

#### 実施例 305

##### (化合物 305 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]アニリン(0.67g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 30 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

after adding the(benzyloxy ) aniline (3.4 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (0.32 g ) including toluene (45 ml ), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukromatogurafii ], N- [3 -(benzyloxy ) phenyl ] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -ylidene ) amine (1.1 g ) was acquired.

N- [3 -(benzyloxy ) phenyl ] -N- to (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -ylidene ) amine (1.0 g ) 3 hours it agitated with the room temperature including methanol (30 ml ), acetic acid (0.32 ml ), including cyano tri hydro boric acid sodium (0.35 g ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukromatogurafii ], N- [3 -(benzyloxy ) phenyl ] -2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -amine (compound 304 ) (0.57 g ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>)δ 1.92 - 2.14 (4 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 3.32 - 3.48 (2 H, m ), 3.91 (1 H, d, J=7.0Hz), 4.62(1 H, m ), 5.00 (2 H, s ), 5.12 (1 H, m ), 6.18 - 6.24 (2 H, m ), 6.32 - 6.38 (1 H, m ), 7.10 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.30 - 7.44 (6 H, m ), 8.16 (1 H, s )

### [0327]

#### Working Example 305

##### (Production of compound 305 )

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 30 hour heating and refluxing it did after adding the[[2 - (4 -chlorophenyl ) - 1 and 3 -oxazole -4 -yl ] methoxy ] aniline (0.67 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.34g)を得た。

3-[[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.34g)にメタノール(10.2ml)を加え、酢酸(85μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(93mg)を加えて、室温にて3時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-[[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物305)(241mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85-2.16(4H,m), 2.47(3H,s), 3.24-3.34(1H,m), 3.40-3.45(1H,m), 3.95(1H,d, J=6.9Hz), 4.64(1H,m), 5.01(2H,s), 5.13(1H,m), 6.19-6.25(2H,m), 6.35-6.39(1H,m), 7.08(1H,t,J=8.1Hz), 7.41-7.46(2H,m), 7.96-8.01(2H,m), 8.16(1H,s)

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 3 - [[2 - (4-chlorophenyl) - 1 and 3 -oxazole -4- yl ] methoxy ] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -yldene ) aniline (0.34 g ) was acquired.

3 - [[2 - (4 -chlorophenyl) - 1 and 3 -oxazole -4- yl ] methoxy ] -N- to (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -yldene ) aniline (0.34 g ) 3 hours it agitated with room temperature including methanol (10.2 ml ), acetic acid (85;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium (93 mg ).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N- [3 - [[2 - (4-chlorophenyl) - 1 and 3 -oxazole -4- yl ] methoxy ] phenyl ] - 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -amine (compound 305) (241 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);δ 1.85 - 2.16 (4 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.24 - 3.34 (1 H, m ), 3.40 - 3.45 (1 H, m ), 3.95 (1 H, d, J=6.9Hz), 4.64 (1 H, m ), 5.01 (2 H, s ), 5.13 (1 H, m ), 6.19 - 6.25 (2 H, m ), 6.35 - 6.39 (1 H, m ), 7.08 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.41 - 7.46 (2 H, m ), 7.96 - 8.01 (2 H, m ), 8.16 (1 H, s )

|                                                                                                                      |             |     |        |           |        |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----|--------|-----------|--------|-------|
| 元素分析値C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Cl·O. 5H <sub>2</sub> Oとして                        |             |     |        |           |        |       |
| elemental analysis values C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Cl*0.5H <sub>2</sub> O doing |             |     |        |           |        |       |
| Calcd. :C, 63. 76;H                                                                                                  |             |     |        | 5. 35;N,  | 14. 87 |       |
| Calcd.:C,63.76;H                                                                                                     |             |     |        | 5.35 ; N, | 14. 87 |       |
| Found :                                                                                                              | :C, 63. 77; | ;H, | 5. 45; | ;N,       | 1      | 4. 69 |
| Found:                                                                                                               | :C,63.77;   | ;H, | 5.45 ; | ; N,      | 1      | 4. 69 |

【0328】

[0328]

実施例 306

Working Example 306

(化合物 306 の製造)

(Production of compound 306)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-[2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.64g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 30 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-[2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.33g)を得た。

N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-[2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.33g)にメタノール(9.9ml)を加え、酢酸(86μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(94mg)を加えて、室温にて 3 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-N-[3-[2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]アミン(化合物 306)(223mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85-2.16(4H,m), 2.47(3H,s), 3.27-3.45(2H,m), 3.94(1H,d,J=7.0Hz), 4.64(1H,m), 5.13(1H,m), 5.21(2H,s), 6.20-6.25(2H,m), 6.36-6.42(1H,m), 7.07(1H,t,J=8.4Hz), 7.29(1H,s), 7.41-7.47(3H,m), 7.92-7.98(2H,m), 8.17(1H,s)

IR(KBr)3248,2936,1590,1435,1191,733cm<sup>-1</sup>

### 【0329】

#### 実施例 307

##### (化合物 307 の製造)

4-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-2-チエニル-1,3-オ

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 30 hour heating and refluxing it did after adding the[ (2 -phenyl -1, 3- thiazole -4- yl ) methoxy ] aniline (0.64 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) -3 - [ (2 -phenyl -1, 3- thiazole -4- yl ) methoxy ] aniline (0.33 g ) was acquired.

N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) -3 - to [ (2 -phenyl -1, 3- thiazole -4- yl ) methoxy ] aniline (0.33 g ) 3 hours it agitated with the room temperature including methanol (9.9 ml ), acetic acid (86;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium (94 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) -N- [3 - [ (2 -phenyl -1, 3- thiazole -4- yl ) methoxy ] phenyl ] amine (compound 306 ) (223 mg ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>)δ 1.85 - 2.16 (4 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.27 - 3.45 (2 H, m ), 3.94 (1 H, d, J=7.0Hz), 4.64(1 H, m ), 5.13 (1 H, m ), 5.21 (2 H, s ), 6.20 - 6.25 (2 H, m ), 6.36 - 6.42 (1 H, m ), 7.07 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.29(1 H, s ), 7.41 - 7.47 (3 H, m ), 7.92 - 7.98 (2 H, m ), 8.17 (1 H, s )

IR (KBr) 32,482,936,159,014,351,191,733 cm<sup>-1</sup>

### [0329]

#### Working Example 307

##### (Production of compound 307 )

4 - [ (3 -nitro phenoxy ) methyl ] - 2 -thienyl -1, 3- oxazole it

キサゾール(7.3g)を 85%エタノール(183ml)に溶解し、塩化カルシウム(1.34g)、還元鉄(6.8g)を加え、4 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[(2-チエニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(4.5g)を得た。

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-[(2-チエニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.61g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 30 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-[(2-チエニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.31g)を得た。

N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-[(2-チエニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.31g)にメタノール(9.3ml)を加え、酢酸(82 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(90mg)を加えて、室温にて 3 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[3-[(2-チエニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 307)(141mg)を

melted (7.3 g ) in 85% ethanol (183 ml ), 4 hours heating and refluxing it did calcium chloride (1.34 g ), including reduced iron (6.8 g ).

After cooling, celite filtration it did in room temperature , washed with ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - [ (2 -thienyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] aniline (4.5 g ) was acquired.

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 30 hour heating and refluxing it did after adding the[ (2 -thienyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] aniline (0.61 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) - 3 - [ (2 -thienyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] aniline (0.31 g ) was acquired.

N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) - 3 - to [ (2 -thienyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] aniline (0.31 g ) 3 hours it agitated with the room temperature including methanol (9.3 ml ), acetic acid (82;mu l ), including cyano tri hydro boric acid sodium (90 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 -methyl -N- [3 - [(2 -thienyl ) - 1 and 3 -oxazole -4- yl ] methoxy ] phenyl ] - 6, 7, 8 and 9 - [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine

得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91-2.13(4H,m), 2.47(3H,s), 3.28-3.50(2H,m), 3.94(1H,d,J=7.0Hz), 4.64(1H,m), 4.99(2H,s), 5.14(1H,m), 6.20-6.25(2H,m), 6.32-6.39(1H,m), 7.03-7.14(2H,m), 7.44(1H,dd,J=5.2,1.2Hz), 7.63(2H,m), 8.16(1H,s)

IR(KBr)3243,1590,1433,1163cm<sup>-1</sup>

-5-amine (compound 307 )(141 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);de 1.91 - 2.13 (4 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.28 - 3.50 (2 H, m ), 3.94 (1 H, d, J=7.0Hz ), 4.64(1 H, m ), 4.99 (2 H, s ), 5.14 (1 H, m ), 6.20 - 6.25 (2 H, m ), 6.32 - 6.39 (1 H, m ), 7.03 - 7.14 (2 H, m ), 7.44 (1 H, dd, J=5.2, 1.2Hz ), 7.63 (2 H, m ), 8.16 (1 H, s )

IR (KBr ) 3243, 1590, 1433 and 1163 cm <sup>-1</sup>

元素分析値C23H23N5O2S·0.5H<sub>2</sub>Oとして

elemental analysis values C23H23N5O2S\*0.5H<sub>2</sub>O doing

Calcd. :C, 62. 42;H, 5. 47;N

15. 83

Calcd.:C,62.42;H,5.47;N

15. 83

|         |             |            |     |        |
|---------|-------------|------------|-----|--------|
| Found : | :C, 62. 59; | ;H, 5. 47; | ;N, | 15. 93 |
| Found:  | :C,62.59;   | ;H,5.47;   | ;N, | 15. 93 |

【0330】

実施例 308

(化合物 308 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-[4-[(3-クロロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]アニリン(0.68g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 36 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[4-[(3-クロロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.27g)を得た。

3-[4-[(3-クロロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.27g)にメタノール(8.1ml)を加え、酢酸(67 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(74mg)を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。

【0330】

Working Example 308

(Production of compound 308 )

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 36 hour heating and refluxing it did after adding the[4 - [ (3 -chlorophenoxy ) methyl ] - 1 and 3 -oxazole -2- yl ] aniline (0.68 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - [4 - [ (3 -chlorophenoxy ) methyl ] - 1 and 3 -oxazole -2- yl ] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) aniline (0.27 g ) was acquired.

3 - [4 - [ (3 -chlorophenoxy ) methyl ] - 1 and 3 -oxazole -2- yl ] -N- to (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) aniline (0.27 g ) 2 hours it agitated with room temperature including methanol (8.1 ml ), acetic acid (67;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium (74 mg ).

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-[(3-クロロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 308)(165mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.87-2.17(4H,m), 2.47(3H,s), 3.31-3.49(2H,m), 4.17(1H,d,J=7.2Hz), 4.75(1H,m), 5.04(2H,s), 5.37(1H,m), 6.62-6.67(1H,m), 6.86-7.02(3H,m), 7.18-7.30(1H,m), 7.36-7.40(1H,m), 7.70(1H,s), 8.18(1H,s)

IR(KBr)3261,1593,1435,735cm<sup>-1</sup>

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N-[3-[4-[(3-chlorophenoxy)methyl]-1 and 3-oxazole-2-yl]phenyl]-2-methyl-6,7,8,9-[tetrahydronaphthalen-4-and 5-b]azepine-5-amine (compound 308) (165 mg) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.87 - 2.17 (4 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.31 - 3.49 (2 H, m ), 4.17 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.75(1 H, m ), 5.04 (2 H, s ), 5.37 (1 H, m ), 6.62 - 6.67 (1 H, m ), 6.86 - 7.02 (3 H, m ), 7.18 - 7.30 (1 H, m ), 7.36 - 7.40 (1 H, m ), 7.70 (1 H, s ), 8.18 (1 H, s )

IR (KBr) 3261,1593,1435,735 cm <sup>-1</sup>

元素分析値C25H24N5O2Cl·O. 5H<sub>2</sub>Oとして

elemental analysis values C25H24N5O2Cl\*0.5H<sub>2</sub>O doing

|                      |             |            |                     |
|----------------------|-------------|------------|---------------------|
| Calcd. : C, 63. 76;H |             | , 5. 35;N, | 14. 87              |
| Calcd.:C,63.76;H     |             | 5.35 ; N,  | 14. 87              |
| Found :              | :C, 63. 80; | ;H,        | 5. 37; ;N,          |
| Found:               | :C,63.80;   | ; H,       | 5.37 ; ; N, 1 4. 95 |

【0331】

実施例 309

(化合物 309 の製造)

2-メチル-N-[3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.35g)をN,N-ジメチルホルムアミド(7.0ml)に溶解し、60%水素化ナトリウム(70mg)、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(163 μl)を加えて 90 deg C にて 1 2 時間攪拌した。

反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N,N-ジメチル-2-[2-メチル-5-[5-メチル-2-フェニル-1,3-

【0331】

Working Example 309

(Production of compound 309 )

2-methyl -N- [ 3 - [ (5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] phenyl ] -6, 7, 8 and 9 - it melted [tetrahydronaphthalen-4-and 5-b]azepine-5-amine (0.35 g ) in the N, N- dimethylformamide (7.0 ml ), 12 hours it agitated with 90 deg C 60% sodium hydride (70 mg ), 2 -chloro -N, N- dimethylacetamide including (163;μl ).

reaction mixture in room temperature after cooling, was extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N, N- dimethyl -2-[2-

オキサゾール-4-イル]メトキシ]アニリノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-9-イル]アセトアミド(化合物 309)(51mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93-2.16(4H,m), 2.42(3H,s), 2.43(3H,s), 2.99(3H,s), 3.10(3H,s), 3.61(2H,m), 4.00(1H,d,J=16.0Hz), 4.65(1H,m), 4.81(1H,d,J=16.0Hz), 4.93(2H,s), 6.23-6.38(3H,m), 7.06(3H,m), 7.98-8.03(2H,m), 8.08(1H,s)

IR(KBr)3341,2930,1653,1584,1340,1190,733cm<sup>-1</sup>

### 【0332】

#### 実施例 310

##### (化合物 310 の製造)

N,N-ジメチル-2-[2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン]アミノ]ベンズアミド(0.11g)に THF/メタノール(6.6ml)を加え、酢酸(39μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(43mg)を加えて、室温にて 6 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N,N-ジメチル-2-[2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル]アミノ]ベンズアミド(化合物 310)(15mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.96-2.13(4H,m), 2.46(3H,s), 3.06(6H,s), 3.35(1H,m), 3.50(1H,m), 4.66(1H,m), 5.18(1H,m), 5.57(1H,d,J=6.2Hz), 6.49(1H,d,J=8.6Hz), 6.66(1H,td,J=7.6,0.8Hz), 7.07-7.21(2H,m), 8.10(1H,s)

IR(KBr)3247,1622,1586,1435,735cm<sup>-1</sup>

### 【0333】

#### 実施例 311

##### (化合物 311 の製造)

N,N-ジメチル-2-[2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン]アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(0.26g)に THF/メタノール(15.6ml)を加え、酢酸(62μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(68mg)を加え

-methyl -5- [3 - [[5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ] methoxy ] anilino ] - 5, 6, 7 and 8 - [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -9-yl ] acetamide (compound 309) (51 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>)δ 1.93 - 2.16 (4 H, m ), 2.42 (3 H, s ), 2.43 (3 H, s ), 2.99 (3 H, s ), 3.10 (3 H, s ), 3.61 (2 H, m ), 4.00 (1 H, d, J=16.0Hz ), 4.65 (1 H, m ), 4.81 (1 H, d, J=16.0Hz ), 4.93 (2 H, s ), 6.23 - 6.38 (3 H, m ), 7.06 (3 H, m ), 7.98- 8.03 (2 H, m ), 8.08 (1 H, s )

IR (KBr) 334,129,301,653,158,413,401,190,733 cm <sup>-1</sup>

### [0332]

#### Working Example 310

##### (Production of compound 310)

To N, N- dimethyl -2- [ (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amino ] benzamide (0.11 g ) 6 hours it agitated with room temperature including THF /methanol (6.6 ml ), acetic acid (39;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium (43 mg ).

It removed solvent under vacuum , it extracted with ethylacetate inaddition residue which is acquired to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N, N- dimethyl -2- [ (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amino ] benzamide (compound 310 ) (15 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>)δ 1.96 - 2.13 (4 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.06 (6 H, s ), 3.35 (1 H, m ), 3.50 (1 H, m ), 4.66 (1 H, m ), 5.18 (1 H, m ), 5.57 (1 H, d, J=6.2Hz ), 6.49 (1 H, d, J=8.6Hz ), 6.66 (1 H, td, J=7.6, 0.8Hz ), 7.07 - 7.21 (2 H, m ), 8.10 (1 H, s )

IR (KBr) 3,247,162,215,861,435,735 cm <sup>-1</sup>

### [0333]

#### Working Example 311

##### (Production of compound 311)

N, N- dimethyl -2- [ (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amino ] - 5 - to [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzamide (0.26 g ) 6 hours it agitated with the room temperature including THF /methanol (15.6 ml ), acetic acid (62;μl ),

て、室温にて6時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N,N-ジメチル-2-[<sup>1</sup>(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]-5-(4-トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(化合物311)(40mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.96-2.19(4H,m), 2.48(3H,s), 3.04(6H,s), 3.33(1H,m), 3.50(1H,m), 4.63(1H,m), 5.19(1H,m), 5.50(1H,d,J=6.2Hz), 6.51(1H,d,J=8.8Hz), 6.84-6.98(4H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 8.12(1H,s)

#### 【0334】

#### 実施例312

##### (化合物312の製造)

N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.27g)にTHF/メタノール(16.2ml)を加え、酢酸(61μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(67mg)を加えて、室温にて6時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[2-(1-ピロリジニルカルボニル)-4-(4-トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物312)(66mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78-2.20(8H,m), 2.47(3H,s), 3.23-3.78(8H,m), 4.64(1H,m), 5.21(1H,m), 6.10(1H,d,J=6.4Hz), 6.94(1H,d,J=8.8Hz), 6.88-6.98(4H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 8.12(1H,s)

#### 【0335】

#### 実施例313

##### (化合物313の製造)

including cyano tri hydro boric acid sodium (68mg).

It removed solvent under vacuum, it extracted with ethylacetate inaddition residue which is acquired to in sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii], N, N-dimethyl-2-[<sup>1</sup>(2-methyl-6,7,8,9-[tetrahidropirimido] [4 and 5-b]azepine-5-yl) amino]-5-(4-trifluoromethyl)phenoxy]benzamide (compound 311) (40mg) wasacquired.

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr(CDCl<sub>3</sub>);de 1.96-2.19(4H,m), 2.48(3H,s), 3.04(6H,s), 3.33(1H,m), 3.50(1H,m), 4.63(1H,m), 5.19(1H,m), 5.50(1H,d,J=6.2Hz), 6.51(1H,d,J=8.8Hz), 6.84-6.98(4H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 8.12(1H,s)

#### 【0334】

#### Working Example 312

##### (Production of compound 312)

N-(2-methyl-6,7,8,9-[tetrahidropirimido] [4 and 5-b]azepine-5-ylidene)-2-(pyrrolidine-1-ylcarbonyl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]aniline(0.27g) 6 hours it agitatedwith room temperature including THF/methanol(16.2 ml), acetic acid(61;μl), including the cyano tri hydro boric acid sodium(67mg).

It removed solvent under vacuum, it extracted with ethylacetate inaddition residue which is acquired to in sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii], 2-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl carbonyl)-4-(4-trifluoromethyl)phenoxy]phenyl]-6,7,8,9-[tetrahidropirimido] [4 and 5-b]azepine-5-amine (compound 312) (66mg) wasacquired.

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr(CDCl<sub>3</sub>);de 1.78-2.20(8H,m), 2.47(3H,s), 3.23-3.78(8H,m), 4.64(1H,m), 5.21(1H,m), 6.10(1H,d,J=6.4Hz), 6.94(1H,d,J=8.8Hz), 6.88-6.98(4H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 8.12(1H,s)

#### 【0335】

#### Working Example 313

##### (Production of compound 313)

N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-(3-トリフルオロフェノキシ)アニリン(0.29mg)にメタノール(8.7ml)を溶解し、酢酸(81μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(88mg)を加えて、室温にて18時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[3-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物313)(156mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92-2.14(4H,m), 2.48(3H,s), 3.39(2H,m), 4.02(1H,d,J=7.0Hz), 4.62(1H,m), 5.13(1H,m), 6.22-6.38(3H,m), 7.07-7.16(2H,m), 7.24-7.45(3H,m), 8.15(1H,s)

IR(KBr)3245,1589,1435,837cm<sup>-1</sup>

### 【0336】

#### 実施例 314

##### (化合物 314 の製造)

N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.22g)にメタノール(6.6ml)を加え、酢酸(48μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(52mg)を加えて、室温にて12時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水中を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[2-(4-モルホリニルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物314)(132mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.77-2.20(4H,m), 2.48(3H,s), 3.39(1H,m), 3.53-3.76(5H,m), 3.90-3.93(4H,m), 4.68(1H,m), 5.44(1H,d,J=6.0Hz), 5.94(1H,m), 6.50(1H,d,J=9.2Hz), 6.83(1H,d,J=3.0Hz), 6.91-6.98(3H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 8.08(1H,

N-(2-methyl-6,7,8,9-[tetrahydropyrimido] [4 and 5-b]azepine-5-ylidene)-3-it melted methanol (8.7 ml) in (3-trifluoro phenoxy) aniline (0.29 mg), 18 hours it agitated with room temperature acetic acid (81;μl), including cyano tri hydro boric acid sodium (88 mg).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

Solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukomatogurafii], 2-methyl-N-[3-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl]-6,7,8 and 9-[tetrahydropyrimido] [4 and 5-b]azepine-5-amine (compound 313) (156 mg) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 1.92 - 2.14 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.39 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=7.0Hz), 4.62 (1H, m), 5.13 (1H, m), 6.22 - 6.38 (3H, m), 7.07 - 7.16 (2H, m), 7.24 - 7.45 (3H, m), 8.15 (1H, s)

IR (KBr) 324,515,891,435,837 cm<sup>-1</sup>

### 【0336】

#### Working Example 314

##### (Production of compound 314)

N-(2-methyl-6,7,8,9-[tetrahydropyrimido] [4 and 5-b]azepine-5-ylidene)-2-(morpholine-4-ylcarbonyl)-4-to [4-(trifluoromethyl)phenoxy] aniline (0.22 g) 12 hours it agitated with room temperature including methanol (6.6 ml), acetic acid (48;μl), including the cyano tri hydro boric acid sodium (52 mg).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including in sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

Solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukomatogurafii], 2-methyl-N-[2-(4-morpholinyl carbonyl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl]-6,7,8 and 9-[tetrahydropyrimido] [4 and 5-b]azepine-5-amine (compound 314) (132 mg) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 1.77 - 2.20 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.39 (1H, m), 3.53 - 3.76 (5H, m), 3.90 - 3.93 (4H, m), 4.68 (1H, m), 5.44 (1H, d, J=6.0Hz), 5.94 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=9.2Hz), 6.83 (1H, d, J=3.0Hz), 6.91 - 6.98 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 8.08 (1H,

s)

【0337】

## 実施例 315

## (化合物 315 の製造)

1-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル(0.66g)にメタノール(19.8ml)を加え、酢酸(0.19ml)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(209mg)を加えて、室温にて12時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-4-ピペリジンカルボン酸エチル(化合物 315)(282mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21(3H,t,J=7.0Hz), 1.55-1.76(2H,m), 1.83-2.18(6H,m), 2.48(3H,s), 2.56(1H,m), 3.07(2H,m), 3.34(1H,m), 3.50(1H,m), 4.06-4.20(2H,m), 4.17(2H,q,J=7.0Hz), 4.63(1H,m), 5.22(1H,m), 5.35(1H,d,J=6.2Hz), 6.50(2H,d,J=8.4Hz), 6.82(1H,d,J=3.0Hz), 6.89-6.98(3H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 8.11(1H,s)

(1 H, s )

[0337]

## Working Example 315

## (Production of compound 315 )

1 - To [2 - [(2 - methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -yldene ) amino ] - 5 - [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoyl ] piperidine -4 -carboxylic acid ethyl (0.66 g ) 12 hours it agitated with room temperature including methanol (19.8 ml ), acetic acid (0.19 ml ), including cyano tri hydro boric acid sodium (209 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ], 1 - [2 - [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -y1 ) amino ] - 5 - [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] phenyl ] - 4 -piperidine carboxylic acid ethyl (compound 315 ) (282 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.21 (3 H, t, J=7.0Hz ), 1.55 - 1.76 (2 H, m ), 1.83 - 2.18 (6 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 2.56(1 H, m ), 3.07 (2 H, m ), 3.34 (1 H, m ), 3.50 (1 H, m ), 4.06 - 4.20 (2 H, m ), 4.17 (2 H, q, J=7.0Hz ), 4.63 (1 H, m ), 5.22(1 H, m ), 5.35 (1 H, d, J=6.2Hz ), 6.50 (2 H, d, J=8.4Hz ), 6.82 (1 H, d, J=3.0Hz ), 6.89 - 6.98 (3 H, m ), 7.52 (2 H, d, J=8.8Hz ), 8.11 (1 H, s )

|                                            |             |        |
|--------------------------------------------|-------------|--------|
| 元素分析値C31H34N5O4F3·O.                       | 5H2Oとして     |        |
| elemental analysis values C31 H34N5O4F3*0. | 5 H2O doing |        |
| Calcd. :C, 61. 38;H,                       | , 5. 82;N   | 11. 54 |
| Calcd.:C,61.38;H,                          | 5.82 ; N    | 11. 54 |
| Found : :C, 61. 31; ;H,                    | 5. 67; ;N,  | 11. 76 |
| Found: :C,61.31 ; ; H,                     | 5.67 ; ; N, | 11. 76 |

【0338】

[0338]

## 実施例 316

## Working Example 316

## (化合物 316 の製造)

## (Production of compound 316 )

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine

(0.22g)をトルエン(6.6ml)に溶解し、無水酢酸(55μl)を加え、12時間加熱還流した。

室温に冷却後、飽和重層水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アセトアミド(化合物316)(129mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-2.13(4H,m), 2.02(3H,s), 2.71(3H,s), 3.37-3.56(1H,m), 3.91-4.05(1H,m), 4.12-4.18(1H,m), 4.44(1H,m), 5.97-6.00(1H,m), 6.22-6.40(2H,m), 6.78-7.24(5H,m), 8.59(1H,s)

### [0339]

#### 実施例 317

##### (化合物317の製造)

1-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボン酸エチル(0.26g)をメタノール(5.2ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム(1.3ml)を加え、室温にて12時間攪拌した。

1規定塩酸にてpH=5とし、減圧下溶媒を除去した。

得られた残渣に水を加え、テトラヒドロフラン/酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルにて洗浄し、1-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボン酸(化合物317)(82mg)を得た。

mp146-148 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78-2.12(8H,m), 2.52(3H,s), 3.04(2H,m), 3.34(4H,m), 3.70(2H,m), 4.91-5.03(1H,m), 5.43(1H,d,J=8.0Hz), 6.71(1H,d,J=8.8Hz), 6.92(1H,d,J=3.0Hz), 7.02-7.27(2H,m), 7.70(2H,d,J=8.4Hz), 7.80(1H,s), 8.20(1H,br)

(0.22 g ) in toluene (6.6 ml ), 12 hour heating and refluxing it did including acetic anhydride (55;μl ).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate including the saturated aqueous sodium bicarbonate .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N-[3 -(3 -chlorophenoxy ) phenyl ]-N-(2 -methyl -6, 7, 8, 9--tetrahydoropirimido )[4 and 5 -b ] azepine -5 -yl ) acetamide (compound 316 ) (129 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>)>;δ 1.89 - 2.13 (4 H, m ), 2.02 (3 H, s ), 2.71 (3 H, s ), 3.37 - 3.56 (1 H, m ), 3.91 - 4.05 (1 H, m ), 4.12 - 4.18 (1 H, m ), 4.44 (1 H, m ), 5.97 - 6.00 (1 H, m ), 6.22 - 6.40 (2 H, m ), 6.78- 7.24 (5 H, m ), 8.59 (1 H, s )

### [0339]

#### Working Example 317

##### (Production of compound 317 )

1 - [2 - [ (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydoropirimido ][4 and 5 -b ] azepine -5 -yl ) amino ] - 5 - [ 4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoyl ] - 4 - piperidine carboxylic acid ethyl it melted (0.26 g ) in methanol (5.2 ml ), 12 hours itagitated with room temperature including 1 normal sodium hydroxide (1.3 ml ).

It made pH \*5 with 1 normal hydrochloric acid , removed solvent under vacuum .

In residue which it acquires it extracted with tetrahydrofuran /ethylacetate includingwater.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was washed with hexane /ethylacetate , 1 - [2 - [ (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydoropirimido ][4 and 5 -b ] azepine -5 -yl ) amino ] - 5 - [ 4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoyl ] - 4 - piperidine carboxylic acid (compound 317 ) (82 mg ) was acquired.

mp146-148deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>)>;δ 1.78 - 2.12 (8 H, m ), 2.52 (3 H, s ), 3.04 (2 H, m ), 3.34 (4 H, m ), 3.70 (2 H, m ), 4.91- 5.03 (1 H, m ), 5.43 (1 H, d, J=8.0Hz ), 6.71 (1 H, d, J=8.8Hz ), 6.92 (1 H, d, J=3.0Hz ), 7.02 - 7.27 (2 H, m ), 7.70 (2 H, d, J=8.4Hz ), 7.80(1 H, s ), 8.20 (1 H, br)

IR(KBr)3220,2934,1709,1595,1327,1065cm<sup>-1</sup>IR (KBr ) 3220, 2934, 1709, 1595, 1327 and 1065 cm  
<sup>-1</sup>

元素分析値C29H30N5O4F3·1MeOH·1H2Oとして

elemental analysis values C29H30N5O4F3\*1MeOH\*1H2O doing

Calcd. :C, 58. 15;H, 5. 86;N, 11. 30

Calcd.:C,58.15;H,5.86,N,11.30

|         |             |            |            |
|---------|-------------|------------|------------|
| Found : | :C, 57. 92; | ;H, 6. 01; | ;N, 11. 10 |
| Found:  | :C,57.92;   | ;H,6.01;   | ;N,11.10   |

【0340】

## 実施例 318

## (化合物 318 の製造)

N-[3-[3-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(177mg)をメタノール(5.3ml)に溶解し、酢酸(76μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(83mg)を加えて、室温にて 12 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-[3-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イレ)アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(化合物 318)(53mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.12(4H,m), 2.18(3H,s), 2.47(3H,s), 3.23-3.45(2H,m), 4.20(1H,d,J=4.8 Hz), 4.55(1H,m), 5.12(1H,m), 6.23-6.43(3H, m), 6.69-6.72(1H,m), 7.07(1H,t,J=8.0Hz), 7.29 (1H,t,J=8.0Hz), 7.64(1H,d,J=7.8Hz), 8.04(1H, s), 8.73(1H,s)

IR(KBr)3243,2936,1597,1435,1184,731cm<sup>-1</sup>

【0341】

## 実施例 319

## (化合物 319 の製造)

【0340】

## Working Example 318

## (Production of compound 318 )

It melted N- [3 - [ (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -yldene ) amino ] phenoxy ] phenyl ] acetamide (177 mg ) in methanol (5.3 ml ), 12 hours it agitatedwith room temperature acetic acid (76;mu l ), including cyano tri hydro boric acid sodium (83 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [3 - [3 - [ (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -yl ) amino ] phenoxy ] phenyl ] acetamide (compound 318 ) (53 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.94 - 2.12 (4 H, m ), 2.18 (3 H, s ), 2.47 (3 H, s ), 3.23 - 3.45 (2 H, m ), 4.20 (1 H, d, J=4.8Hz ), 4.55 (1 H, m ), 5.12 (1 H, m ), 6.23 - 6.43 (3 H, m ), 6.69 - 6.72 (1 H, m ), 7.07 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.29 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.64 (1 H, d, J=7.8Hz ), 8.04 (1 H, s ), 8.73 (1 H, s )

IR (KBr ) 32,432,936,159,714,351,184,731 cm  
<sup>-1</sup>

【0341】

## Working Example 319

## (Production of compound 319 )

N-(2-メキシエチル)-2-[ (2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-N-プロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(0.16g)にメタノール(4.8ml)を加え、酢酸(49 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(54mg)を加えて、室温にて12時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メキシエチル)-2-[ (2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-N-プロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(化合物319)(53mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.83(3H,t,J=7.2Hz), 1.57(2H,m), 1.91-2.19(4H,m), 2.48(3H,s), 3.20-3.43(4H,m), 3.26(3H,s), 3.45-3.68(4H,m), 4.62(1H,m), 5.01(1H,d,J=5.8Hz), 5.18(1H,m), 6.47(1H,d,J=9.6Hz), 6.88-6.98(4H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 8.14(1H,s)

### [0342]

#### 実施例 320

##### (化合物320の製造)

2-[ (4-アセチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.24g)をメタノール(7.2ml)に溶解し、酢酸(73 μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(80mg)を加えて、室温にて6時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[2-[ (4-アセチル-1-ピペラジニル)カルボニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物320)(0.15g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.75-2.11(4H,m), 2.01(3H,s), 2.28(3H,s), 3.13-3.54(10H,m), 4.83(1H,m), 5.

N-(2-methoxyethyl)-2-[ (2-methyl-6,7,8,9-tetrahydropyrimido ) [4 and 5-b] azepine -5-ylidene ] amino ]-N-propyl-5-to [4-(trifluoromethyl) phenoxy ] benzamide (0.16 g) 12 hours it agitated with room temperature including methanol (4.8 ml), acetic acid (49;μl), including the cyano tri hydro boric acid sodium (54 mg).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukromatogurafii], N-(2-methoxyethyl)-2-[ (2-methyl-6,7,8,9-tetrahydropyrimido ) [4 and 5-b] azepine -5-yl ] amino ]-N-propyl-5-[4-(trifluoromethyl) phenoxy ] benzamide (compound 319) (53 mg) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 0.83 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.57 (2 H, m), 1.91 - 2.19 (4 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.20 - 3.43 (4 H, m), 3.26 (3 H, s), 3.45 - 3.68 (4 H, m), 4.62 (1 H, m), 5.01 (1 H, d, J=5.8Hz), 5.18 (1 H, m), 6.47 (1 H, d, J=9.6Hz), 6.88- 6.98 (4 H, m), 7.52 (2 H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1 H, s)

### [0342]

#### Working Example 320

##### (Production of compound 320)

2-[ (4-acetyl piperazine -1-yl) carbonyl ]-N-(2-methyl-6,7,8,9-tetrahydropyrimido ) [4 and 5-b] azepine -5-ylidene ]-4-it melted [4-(trifluoromethyl) phenoxy ] aniline (0.24 g) in methanol (7.2 ml), 6 hours it agitated with room temperature acetic acid (73;μl), including cyano tri hydro boric acid sodium (80 mg).

It removed solvent under vacuum, it extracted with ethylacetate in addition residue which is acquired to in sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukromatogurafii], N-[2-[ (4-acetyl-1-piperazinyl) carbonyl ]-4-[4-(trifluoromethyl) phenoxy ] phenyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydropyrimido ) [4 and 5-b] azepine -5-amine (compound 320) (0.15 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.75 - 2.11 (4 H, m), 2.01 (3 H, s), 2.28 (3 H, s), 3.13 - 3.54 (10 H, m),

51(1H,d,J=9.2Hz), 6.68(1H,d,J=9.2Hz), 6.94-7.08(5H,m), 7.70(2H,d,J=8.8Hz), 7.90(1H,s)

IR(KBr)3250,2928,1632,1443,1325,731cm<sup>-1</sup>

#### 【0343】

##### 実施例 321

###### (化合物 321 の製造)

[4-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-5-[4-(2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]酢酸エチル(0.37g)をメタノール(11ml)に溶解し、酢酸(105μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(114mg)を加えて、室温にて6時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、残渣を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、[4-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]-1-ピペラジニル]酢酸エチル(化合物 321)(0.16g)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27(3H,t,J=7.2Hz), 1.95-2.18(4H,m), 2.48(3H,s), 2.58(4H,m), 3.23(2H,s), 3.46-3.77(6H,m), 4.18(2H,q,J=7.2Hz), 4.56-4.68(1H,m), 5.18(1H,m), 5.37(1H,d,J=5.8Hz), 6.50(1H,d,J=8.8Hz), 6.81-6.87(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.4Hz), 8.11(1H,s)IR(KBr)3355,2940,1746,1507,1327,1065cm<sup>-1</sup>]

#### 【0344】

##### 実施例 322

###### (化合物 322 の製造)

N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-(1-ピロリジニルカルボニル)アニリン(0.15g)をテトラヒドロフラン/メタノール(6.0ml)に加え、酢酸(53μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(58mg)を加えて、室温にて6時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、残渣を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[4-(4-ニトロフェノキシ)-2-(1-ピロリジニルカルボニル)アニリン](化合物 322)(0.08g)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27(3H,t,J=7.2Hz), 1.95-2.18(4H,m), 2.48(3H,s), 2.58(4H,m), 3.23(2H,s), 3.46-3.77(6H,m), 4.18(2H,q,J=7.2Hz), 4.56-4.68(1H,m), 5.18(1H,m), 5.37(1H,d,J=5.8Hz), 6.50(1H,d,J=8.8Hz), 6.81-6.87(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.4Hz), 8.11(1H,s)IR(KBr)3355,2940,1746,1507,1327,1065cm<sup>-1</sup>]

4.83(1H,m), 5.51(1H,d,J=9.2Hz), 6.68(1H,d,J=9.2Hz), 6.94-7.08(5H,m), 7.70(2H,d,J=8.8Hz), 7.90(1H,s)

IR(KBr)3250,2928,1632,1443,1325,731cm<sup>-1</sup>

#### 【0343】

##### Working Example 321

###### (Production of compound 321)

[4 - [ 2 - [ ( 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - [ tetorahidoropirimido ] [ 4 and 5 - b ] azepine - 5 - ylidene ) amino ] - 5 - it melted [ 4 - [ 2 - amino - 5 - [ 4 - ( trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoyl ] piperazine - 1 - yl ] ethylacetate ( 0.37 g ) in methanol ( 11 ml ), 6 hours itagitated with room temperature acetic acid ( 105;mu l ), including cyano tri hydro boric acid sodium ( 114 mg ). It removed solvent under vacuum , it extracted with ethylacetate inaddition residue to in sodium bicarbonate-saturated water . With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate . solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [ shirikagerukaramukuromatogurafii ], [ 4 - [ 2 - [ ( 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - [ tetorahidoropirimido ] [ 4 and 5 - b ] azepine - 5 - yl ) amino ] - 5 - [ 4 - ( trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoyl ] - 1 - piperazinyl ] ethylacetate ( compound 321 ) ( 0.16 g ) was acquired. <sup>1</sup>H-nmr ( CDCl<sub>3</sub> );de 1.27 ( 3 H, t, J=7.2Hz ), 1.95 - 2.18 ( 4 H, m ), 2.48 ( 3 H, s ), 2.58 ( 4 H, m ), 3.23 ( 2 H, s ), 3.46- 3.77 ( 6 H, m ), 4.18 ( 2 H, q, J=7.2Hz ), 4.56 - 4.68 ( 1 H, m ), 5.18 ( 1 H, m ), 5.37 ( 1 H, d, J=5.8Hz ), 6.50 ( 1 H, d, J=8.8Hz ), 6.81 - 6.87 ( 4 H, m ), 7.53 ( 2 H, d, J=8.4Hz ), 8.11 ( 1 H, s ) IR ( KBr ) 3355, 2940, 1746, 1507, 1327 and 1065 cm <sup>-1</sup> ]]

#### 【0344】

##### Working Example 322

###### (Production of compound 322)

N- ( 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - [ tetorahidoropirimido ] [ 4 and 5 - b ] azepine - 5 - ylidene ) - 4 - ( 4 - nitro phenoxy ) - 2 - ( 1 - pyrrolidinyl carbonyl ) aniline ( 0.15 g ) in addition to tetrahydrofuran /methanol ( 6.0 ml ), acetic acid ( 53;mu l ), including cyano tri hydro boric acid sodium ( 58 mg ), 6 hours it agitated with the room temperature .

It removed solvent under vacuum , it extracted with ethylacetate inaddition residue to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [ shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 -methyl -N - [ 4 - ( 4 -

ルボニル)フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 322)(41mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.71-1.92(3H,m), 1.95-2.03(1H,m), 2.28(3H,s), 3.16-3.52(10H,m), 4.81(1H,m), 6.05(1H,d,J=7.6Hz), 6.73(1H,d,J=8.6Hz), 7.02-7.12(5H,m), 7.91(1H,s), 8.23(1H,d,J=9.2Hz)

[0345]

#### 実施例 323

##### (化合物 323 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.20g)をテトラヒドロフラン(8.0ml)に溶解し、4-フェノキシフェニルイソシアネート(0.24ml)を加えて室温にて1時間攪拌した。

反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルにて洗浄し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)ウレア(化合物 323)(0.28g)を得た。

mp200-201 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.78-1.92(3H,m), 1.93-2.06(1H,m), 2.31(3H,s), 3.24(2H,m), 4.95(1H,m), 6.53(1H,d,J=8.2Hz), 6.89-7.10(6H,m), 7.30-7.42(4H,m), 8.04(1H,s), 8.47(1H,s)

IR(KBr)3279,1590,1507,1227,733cm<sup>-1</sup>

元素分析値C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>として

elemental analysis values C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> doing

Calcd. :C, 67. 85;H

Calcd.:C,67.85;H

FouNd :

FouNd:

[0346]

#### 実施例 324

-nitro phenoxy ) - 2 - ( 1 -pyrrolidinyl carbonyl ) phenyl ] - 6, 7, 8 and 9 - [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (compound 322 )(41 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub> );de 1.71 - 1.92 (3 H, m ), 1.95 - 2.03 (1 H, m ), 2.28 (3 H, s ), 3.16 - 3.52 (10 H, m ), 4.81 (1 H, m ), 6.05 (1 H, d, J=7.6Hz ), 6.73 (1 H, d, J=8.6Hz ), 7.02 - 7.12 (5 H, m ), 7.91 (1 H, s ), 8.23 (1 H, d, J=9.2Hz )

[0345]

#### Working Example 323

##### (Production of compound 323 )

2-methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (0.20 g ) in tetrahydrofuran (8.0 ml ), 1 hour itagitated with room temperature 4 -phenoxy phenyl isocyanate including (0.24 ml ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired waswashed with hexane /ethylacetate , N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) -N- (4 -phenoxy phenyl ) urea (compound 323 ) (0.28 g ) wasacquired.

mp200-201deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub> );de 1.78 - 1.92 (3 H, m ), 1.93 - 2.06 (1 H, m ), 2.31 (3 H, s ), 3.24 (2 H, m ), 4.95(1 H, m ), 6.53 (1 H, d, J=8.2Hz ), 6.89 - 7.10 (6 H, m ), 7.30 - 7.42 (4 H, m ), 8.04 (1 H, s ), 8.47 (1 H, s )

IR (KBr) 3,279,159,015,071,227,733 cm <sup>-1</sup>

|                     |             |      |           |
|---------------------|-------------|------|-----------|
| Calcd. :C, 67. 85;H |             |      |           |
| Calcd.:C,67.85;H    |             |      |           |
| FouNd :             | :C, 67. 86; | ;H,  | 5. 95 ; N |
| FouNd:              | :C,67.86;   | ; H, | 5.99 ; N, |
|                     |             |      | 17. 98    |
|                     |             |      | 17. 98    |
|                     |             |      | 18. 05    |
|                     |             |      | 18. 05    |

[0346]

#### Working Example 324

## (化合物 324 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(70mg)をテトラヒドロフラン(2.8ml)に溶解し、2-フェノキシフェニルイソシアネート(85 μl)を加えて室温にて1時間攪拌した。

反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルにて洗浄し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-N-(2-フェノキシフェニル)ウレア(化合物 324)(87mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.77-1.84(3H,m), 1.99(1 H,m), 2.30(3H,s), 3.13-3.32(2H,m), 4.89-4.98 (1H,m), 6.77(1H,d,J=8.1Hz), 6.84-6.90(1H,m), 6.98-7.07(4H,m), 7.14(1H,t,J=7.2Hz), 8.03(1H, s), 8.23-8.29(2H,m)

IR(KBr)3303,1538,1445,1215,748cm<sup>-1</sup>

## 【0347】

## 実施例 325

## (化合物 325 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.10g)をジクロロメタン(3.0ml)に溶解し、4-(5-ホルミル-2-フリル)ベンゼンスルホンアミド(169mg)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(238mg)を加えて室温にて12時間攪拌した。

反応液に飽和重層水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-[5-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]メチル]-2-フリル]ベンゼンスルホンアミド(化合物 325)(90mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65-1.99(4H,m), 2.27(3 H,s), 3.01-3.15(1H,m), 3.60(1H,m), 3.71(2H,s), 3.72-3.84(4H,m), 6.43(1H,d,J=3.4Hz), 6.90(1 H,m), 7.05(1H,d,J=3.2Hz), 7.36(2H,m), 7.83(4 H,s), 7.93(1H,s)

IR(KBr)2253,1660,1003,824cm<sup>-1</sup>

## (Production of compound 324 )

2 -methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (70 mg ) in tetrahydrofuran (2.8 ml ), 1 hour itagitated with room temperature 2 -phenoxy phenyl isocyanate including (85;μl ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired waswashed with hexane /ethylacetate , N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) -N- (2 -phenoxy phenyl ) urea (compound 324 ) (87 mg ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub> );de 1.77 - 1.84 (3 H, m ), 1.99 (1 H, m ), 2.30 (3 H, s ), 3.13 - 3.32 (2 H, m ), 4.89 -4.98 (1 H, m ), 6.77 (1 H, d, J=8.1Hz ), 6.84 - 6.90 (1 H, m ), 6.98 - 7.07 (4 H, m ), 7.14 (1 H, t, J=7.2Hz ), 8.03 (1 H, s ), 8.23 - 8.29 (2 H, m )

IR (KBr ) 3,303,153,814,451,215,748 cm <sup>-1</sup>  
[0347]

## Working Example 325

## (Production of compound 325 )

2 -methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (0.10 g ) in dichloromethane (3.0 ml ), 12 hours itagitated with room temperature 4 - (5 -formyl -2- furil ) [benzensuruhonamido ] (169 mg ), including triacetoxy hydrogenation boron sodium (238 mg ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including saturated aqueous sodium bicarbonate .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], 4 - [5 - [[ (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amino ] methyl ] - 2 -furil ] [benzensuruhonamido ] (compound 325 ) (90 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub> );de 1.65 - 1.99 (4 H, m ), 2.27 (3 H, s ), 3.01 - 3.15 (1 H, m ), 3.60 (1 H, m ), 3.71(2 H, s ), 3.72 - 3.84 (4 H, m ), 6.43 (1 H, d, J=3.4Hz ), 6.90 (1 H, m ), 7.05 (1 H, d, J=3.2Hz ), 7.36 (2 H, m ), 7.83 (4 H, s ), 7.93(1 H, s )

IR (KBr ) 225,316,601,003,824 cm <sup>-1</sup>

## 【0348】

## 実施例 326

## (化合物 326 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(80mg)をテトラヒドロフラン(3.2ml)に溶解し、トリエチルアミン(88 μl)、4-フェノキシベンゼンスルホニルクロライド(145mg)を加えて室温にて2時間攪拌した。

反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)フェノキシベンゼンスルホンアミド(化合物 326)(85mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.74-2.04(3H,m), 2.21-2.28(1H,m), 2.42(3H,s), 2.98-3.10(1H,m), 3.37-3.54(1H,m), 4.44-4.53(1H,m), 4.96(1H,m), 5.02(1H,d,J=8.0Hz), 6.93(2H,d,J=8.8Hz), 7.09-7.14(1H,m), 7.18-7.22(1H,m), 7.38-7.47(2H,m), 7.62(2H,d,J=8.8Hz), 7.70(1H,s)

元素分析値C21H22N4O3S・0.2H<sub>2</sub>Oとして

elemental analysis values C21H22N4O<sub>3</sub>S<sub>0.2</sub>H<sub>2</sub>O doing

Calcd. : C, 60.91; H, 5.45; N

13.53

Calcd.:C,60.91;H,5.45;N

13.53

Found :

:C, 61.06;

;H, 5.58;

;N,

13.32

Found:

:C,61.06;

;H,5.58;

;N,

13.32

## 【0349】

## 実施例 327

## (化合物 327 の製造)

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.15g)をテトラヒドロフラン(6.0ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.15ml)、4-(クロロメチル)-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール(0.19g)を加えて60degCにて12時間攪拌した。

室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチル

## [0348]

## Working Example 326

## (Production of compound 326 )

2-methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (80 mg ) in tetrahydrofuran (3.2 ml ), 2 hours itagitated with room temperature triethylamine (88;μl ), 4 -phenoxy benzene sulfonyl chloride including (145 mg ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) [fenokishibenzensuruhonamido ] (compound 326 ) (85 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.74 - 2.04 (3H, m ), 2.21 - 2.28 (1 H, m ), 2.42 (3 H, s ), 2.98 - 3.10 (1 H, m ), 3.37 - 3.54 (1 H, m ), 4.44 - 4.53 (1 H, m ), 4.96 (1 H, m ), 5.02 (1 H, d, J=8.0Hz ), 6.93 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.09 - 7.14 (1 H, m ), 7.18 - 7.22 (1 H, m ), 7.38 - 7.47 (2 H, m ), 7.62 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.70 (1 H, s )

## 【0349】

## Working Example 327

## (Production of compound 327 )

2-methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (0.15 g ) in tetrahydrofuran (6.0 ml ), 12 hours itagitated with 60 deg C triethylamine (0.15 ml ), 4 -(chloromethyl ) - 5 -methyl -2 -phenyl -1, 3 - oxazole including the(0.19 g ).

In room temperature after cooling, in reaction mixture it

にて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-[5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル]メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 327)(51mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81-2.17(4H,m), 2.33(3H,s), 2.46(3H,s), 3.09-3.22(1H,m), 3.57(2H,s), 3.65-3.73(1H,m), 3.84(1H,m), 5.37(1H,m), 7.40-7.46(3H,m), 7.95-8.01(2H,m), 7.95-8.01(2H,m), 8.10(1H,s)

### [0350]

#### 実施例 328

##### (化合物 328 の製造)

2-メチル-N-(2-ニトロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(182mg)をメタノール(5.4ml)に溶解し、窒素雰囲気下で10%パラジウム/カーボン(73mg)を加えた。

水素雰囲気下 16 時間攪拌し、セライトろ過してメタノールで洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(33mg)を得た。

N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(33mg)をテトラヒドロフラン(1.3ml)に溶解し、N,N-カルボジイミダゾール(24mg)を加えて、40 deg C にて 2 時間攪拌した。

室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン(化合物 328)(13mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97-2.21(4H,m), 2.48(3H,s), 6.5-2.85(1H,m), 3.24-3.37(1H,m), 3.70-3.82(1H,m), 5.68(1H,m), 5.89(1H,d,J=11.4Hz), 6.79

extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 -methyl -N- [ (5 -methyl -2 - phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methyl ] - 6, 7, 8 and 9 - [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (compound 327 )(51 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub> );de 1.81- 2.17 (4 H, m ), 2.33 (3 H, s ), 2.46 (3 H, s ), 3.09 - 3.22 (1 H, m ), 3.57(2 H, s ), 3.65 - 3.73 (1 H, m ), 3.84 (1 H, m ), 5.37 (1 H, m ), 7.40 - 7.46 (3 H, m ), 7.95 - 8.01 (2 H, m ), 7.95 - 8.01 (2 H, m ), 8.10 (1 H, s )

### [0350]

#### Working Example 328

##### (Production of compound 328 )

2 -methyl -N- (2 -nitrophenyl ) - 6, 7, 8 and 9 - [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (182 mg ) was melted in the methanol (5.4 ml ), 10% palladium /carbon (73 mg ) was added under nitrogen atmosphere .

16 hour under hydrogen atmosphere it agitated, celite filtration did and washed with the methanol .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) benzene -1, 2- diamine (33 mg ) was acquired.

It melted N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) benzene -1, 2- diamine (33 mg ) in tetrahydrofuran (1.3 ml ), 2 hours it agitatedwith 40 deg C including N, N- carbo diimidazole (24 mg ).

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 1 - (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) - 1 and 3 -dihydro benzimidazole -2- on (compound 328 )(13 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub> );de 1.97 - 2.21 (4 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 6.5 - 2.85 (1 H, m ), 3.24 - 3.37 (1 H, m ), 3.70 - 3.82 (1 H, m ), 5.68 (1 H, m ), 5.89 (1 H, d,

(1H,d,J=7.0Hz), 6.92-7.14(3H,m), 7.63(1H,s)

### 【0351】

#### 実施例 329

##### (化合物 329 の製造)

3-クロロフェノール(146mg)を N,N-ジメチルホルムアミド(6.0ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.18g)、N-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-メチル-6,6,7,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.30g)を加え、60 deg C にて 12 時間攪拌した。

室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロフェニル]-2-メチル-6,6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 329)(0.39g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.98-2.06(2H,m), 2.16(2H,t,J=5.8Hz), 2.50(3H,s), 3.32-3.48(2H,m), 4.63-4.72(1H,m), 5.26(1H,m), 6.14(1H,d,J=2.6Hz), 6.24(1H,dd,J=9.6,2.6Hz), 6.86-6.92(1H,m), 7.04-7.07(1H,m), 7.17-7.34(2H,m), 8.02(1H,s), 8.19(1H,d,J=9.4Hz), 8.52(1H,d,J=6.6Hz)

IR(KBr)3366,2940,1588,1497,1223,731cm<sup>-1</sup>

### 【0352】

#### 実施例 330

##### (化合物 330 の製造)

4-(3-クロロフェノキシ)-N<sup>2</sup>(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(90mg)をテトラヒドロフラン(2.7ml)に溶解し、N,N-カルボジイミダゾール(55mg)を加え、室温にて 12 時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、6-(3-クロロフェノキシ)-1-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-1,3-ジヒドロベンズイ

J=11.4Hz ), 6.79 ( 1 H, d, J=7.0Hz ), 6.92 - 7.14 ( 3 H, m ), 7.63 ( 1 H, s )

### [0351]

#### Working Example 329

##### (Production of compound 329 )

3 -chlorophenol it melted (146 mg ) in N, N-dimethylformamide (6.0 ml ), 12 hours it agitated with 60 deg C potassium carbonate (0.18 g ), N- (5 -fluoro -2-nitrophenyl ) -2 -methyl -6, 6, 7, 9- including [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -amine (0.30 g ).

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], N- [5 - (3 -chlorophenoxy ) -2 -nitrophenyl ] -2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -amine (compound 329 ) (0.39 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>)δ 1.98 - 2.06 (2H, m ), 2.16 (2H, t, J=5.8Hz ), 2.50 (3H, s ), 3.32 - 3.48 (2H, m ), 4.63 - 4.72 (1H, m ), 5.26 (1H, m ), 6.14 (1H, d, J=2.6Hz ), 6.24 (1H, dd, J=9.6, 2.6Hz ), 6.86 - 6.92 (1H, m ), 7.04 - 7.07 (1H, m ), 7.17 - 7.34 (2H, m ), 8.02 (1H, s ), 8.19 (1H, d, J=9.4Hz ), 8.52 (1H, d, J=6.6Hz )

IR (KBr) 33,662,940,158,814,971,223,731 cm

<sup>-1</sup>

### [0352]

#### Working Example 330

##### (Production of compound 330 )

4 - (3 -chlorophenoxy ) -N<sup>2</sup> it melted (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -yl ) benzene -1, 2- diamine (90 mg ) in tetrahydrofuran (2.7 ml ), 12 hours it agitated with room temperature including N, N-carbo diimidazole (55 mg ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], 6 - (3 -chlorophenoxy ) -1 - (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5

ミダゾール-2-オン(化合物 330)(51mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.21(4H,m), 2.46(3H,s), 2.67(1H,m), 3.20-3.34(1H,m), 3.67(1H,m), 5.60(1H,br), 5.85(1H,d,J=11.8Hz), 6.56(1H,m), 6.70-6.78(2H,m), 6.88-6.90(1H,m), 6.98-7.27(4H,m), 7.65(1H,s)

### 【0353】

#### 実施例 331

##### (化合物 331 の製造)

4-クロロ-N-[3-[3-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]フェノキシ]フェニル]ベンズアミド(0.33g)をメタノール(5.7ml)を加え、酢酸(45μl)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム(49mg)を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-クロロ-N-[3-[3-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ]フェノキシ]フェニル]ベンズアミド(化合物 331)(135mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95-2.20(4H,m), 2.27(3H,s), 3.34(2H,m), 4.20(1H,d,J=8.4Hz), 4.49-4.58(1H,m), 5.14(1H,m), 6.17-6.20(1H,m), 6.29-6.35(1H,m), 6.80-6.89(2H,m), 7.08(1H,t,J=8.0Hz), 7.34(1H,t,J=8.0Hz), 7.38-7.45(2H,m), 7.63-7.68(1H,m), 7.86-7.94(2H,m), 9.24(1H,s)

IR(KBr)3248,1655,1591,1489,1186,733cm<sup>-1</sup>

### 【0354】

#### 実施例 332

##### (化合物 332 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.355g)、2-(2-ニトロフェニルスルファン)フェニルアミン(0.55g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に 60 時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(25ml)及び酢酸(0.36g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウ

-b]azepine -5-yl ) - 1 and 3 -dihydro benzimidazole -2- on (compound 330 ) (51 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.90 - 2.21 (4H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.67 (1 H, m ), 3.20 - 3.34 (1 H, m ), 3.67(1 H, m ), 5.60 (1 H, br ), 5.85 (1 H, d, J=11.8Hz ), 6.56 (1 H, m ), 6.70 - 6.78 (2 H, m ), 6.88 - 6.90 (1 H, m ), 6.98 -7.27 (4 H, m ), 7.65 (1 H, s )

### [0353]

#### Working Example 331

##### (Production of compound 331 )

4-chloro -N- [3 - [ (2 -methyl -6, 7, 8, 9--[tetrahydropyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine --5-ylidene ) amino ] phenoxy ] phenyl ] benzamide (0.33 g ) 2 hours was agitated with room temperature including methanol (5.7 ml ), acetic acid (45;μl ), including cyano tri hydro boric acid sodium (49 mg ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], 4 -chloro -N- [3 - [ (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydropyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amino ] phenoxy ] phenyl ] benzamide (compound 331 ) (135 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.95 - 2.20 (4H, m ), 2.27 (3 H, s ), 3.34 (2 H, m ), 4.20 (1 H, d, J=8.4Hz ), 4.49 - 4.58(1 H, m ), 5.14 (1 H, m ), 6.17 - 6.20 (1 H, m ), 6.29 - 6.35 (1 H, m ), 6.80 - 6.89 (2 H, m ), 7.08 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.34 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.38 - 7.45 (2 H, m ), 7.63 - 7.68 (1 H, m ), 7.86 - 7.94 (2 H, m ), 9.24 (1 H, s )

IR (KBr ) 32,481,655,159,114,891,186,733 cm<sup>-1</sup>

### [0354]

#### Working Example 332

##### (Production of compound 332 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.355 g ), 2 - (2 -nitrophenyl sulfanyl ) phenyl amine (0.55 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) 60 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g ) to under ice cooling methyl alcohol (25 ml ) andincluding

ム(0.18g)を加えた後、室温で5時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して、2,8-ジメチル-N-{2-[2-(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物332)(0.21g)を黄色アモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S·0.25H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S·0.25H<sub>2</sub>O doing

Calcd. : C, 61.22 ;H, 5.26 ;N, 17.00.

Calcd.:C, 61.22;H, 5.26;N, 17.00.

Found : C, 61.14 ;H, 5.23 ;N, 16.99.

Found:C, 61.14;H, 5.23;N, 16.99.

H, s), 3.09(3H, s), 3.20-3.35(2H, m), 4.50-4.65(1H, m), 4.88(1H, d, J=7.8Hz), 6.75-6.94(3H, m), 7.16-7.56(4H, m), 7.76(1H, s), 8.25(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz).

【0355】

実施例 333

(化合物333の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.355g)、3-(2-ニトロフェノキシ)フェニルアミン((0.50g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(30ml)を加え脱水下に23時間加熱還流した。ついで、メチルアールコール(30ml)及び酢酸(0.36g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.25g)を加えた後、室

acetic acid (0.36 g ), 5 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate :hexane =1:1 ), 2 and 8 -dimethyl -N- {2 - [ (2 -nitrophenyl ) sulfanyl ] phenyl } - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 332 ) (0.21 g ) as yellow amorphous .

H, s), 3.09 (3 H, s), 3.20 - 3.35 (2 H, m), 4.50 - 4.65 (1 H, m), 4.88 (1 H, d, J=7.8Hz ), 6.75 - 6.94 (3 H, m ),7.16 - 7.56 (4 H, m ), 7.76 (1 H, s), 8.25 (1 H, dd, J=1.8, 8.0Hz ).

【0355】

Working Example 333

(Production of compound 333 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.355 g ), 3 - (2 -nitro phenoxy ) phenyl amine (0.50 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) 23 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (30 ml ). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.25 g ) to under ice cooling methyl alcohol (30 ml ) and including acetic acid (0.36 g ), 14 hours it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water, extracted. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ), 2and 8 -dimethyl -N- [3 - (2 -nitro phenoxy ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 333 ) (0.437 g ) as yellow amorphous . As elemental analysis values  
 $C_{21}H_{21}N_5O_2S \cdot 0.25H_2O$   
 Calcd.:C, 59.63;H, 5.84;N, 16.56. Found:C, 59.64;H, 5.80;N, 17.45.<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.85 - 2.20 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.19 (3 H, s ), 3.25 - 3.56(2 H, m ), 3.84 (1 H, d, J=7.4Hz ), 4.45 - 4.58 (1 H, m ), 6.34 - 6.52 (3 H, m ),

温で 14 時間搅拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、2,8-ジメチル-N-[3-(2-ニトロフェノキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 333)(0.437g)を黄色アモルファスとして得た。元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·1.75H<sub>2</sub>O として Calcd. : C, 59.63 ;H, 5.84 ;N, 16.56. Found : C, 59.64 ;H, 5.80 ;N, 17.45. <sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85 -2.20(2H, m), 2.49(3H, s), 3.19(3H, s), 3.25-3.56(2H, m), 3.84(1H, d, J=7.4Hz), 4.45-4.58(1H, m), 6.34-6.52(3H, m), 7.04-7.23(3H, m), 7.51(1H, tt, J=8.8, 8.8Hz), 7.92(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.00(1H, s).)

## 【0356】

## 実施例 334

## (化合物 334 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.355g)、3-[4-(3-クロロフェニル)ペラジン-1-スルホニル]フェニルアミン((0.71g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に 38 時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(25ml)及び酢酸(0.36g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で3 時間搅拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及びを加

7.04 - 7.23 (3 H, m ), 7.51 (1 H, tt, J=8.8, 8.8Hz ), 7.92 (1 H, dd, J=1.6, 8.0Hz ), 8.00 (1 H, s).)

## [0356]

## Working Example 334

## (Production of compound 334 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.355 g ), 3 - [4 - (3 -chlorophenyl ) piperazine -1- sulfonyl ] phenyl amine (0.71 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) 38 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g ) to under ice cooling methyl alcohol (25 ml ) and including acetic acid (0.36 g ), 3 hours it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in

え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル～酢酸エチル：メチルアルコール=19:1)で精製、つぎに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=2:1)で精製、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、N-(3-{[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}フェニル)-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 334)(0.42g)を無色結晶として得た。mp117-118 deg C<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.20(2H, m), 2.49(3H, s), 3.10-3.56(10H, m), 3.19(3H, s), 4.06(1H, d, J=6.6Hz), 4.50-4.64(1H, m), 6.68-6.90(4H, m), 7.01(1H, t, J=2.2Hz), 7.05-7.22(2H, m), 7.35(1H, t, J=7.8Hz), 8.00(1H, s).)

## 【0357】

## 実施例 335

## (化合物 335 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.177g)、3-アミノ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド((0.30g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.025g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に 24 時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(10ml)及び酢酸(0.16g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.12g)を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル～酢酸エチル：メチルアルコール=19:1)で精製、つぎに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(化合物 335)(0.076g)を無色アモルファスとして得た。<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.70-2.00(2H, m), 2.47(3H, s), 3.16(3H, s), 3.16-3.50(2H, m), 4.02(1H, d, J=7.4Hz), 4.30-4.50(1H, m), 6.73(1H, d, J=8.8Hz), 6.96(1H, s), 7.00-7.40(7H, m), 7.91(1H, s).)

## 【0358】

## 実施例 336

## (化合物 336 の製造)

residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and, extracted. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ~ethylacetate :methyl alcohol =19:1 ),next refined with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =2:1 ), crystallization did from ethylacetate -ether , the N- (3 - {[4 - (3 -chlorophenyl ) - 1 -piperazinyl ] sulfonyl } phenyl ) - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 334 ) (0.42 g ) as colorless crystal . mp117-118deg C<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>):δ 1.90 - 2.20 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.10 - 3.56 (10 H, m ), 3.19 (3 H, s ), 4.06 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.50 - 4.64 (1 H, m ), 6.68 - 6.90 (4 H, m ), 7.01 (1 H, t, J=2.2Hz ), 7.05 - 7.22 (2 H, m ), 7.35 (1 H, t, J=7.8Hz ), 8.00(1 H, s ).)

## 【0357】

## Working Example 335

## (Production of compound 335 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.177 g ), 3 -amino -N-[fenirubenzensuruhonamido ] (0.30 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.025 g ) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml ). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.12 g ) to under ice cooling methyl alcohol (10 ml ) and including acetic acid (0.16 g ), 3 hours it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water, extracted. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ~ethylacetate :methyl alcohol =19:1 ),next refined with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ), 3 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] -N- it acquired [fenirubenzensuruhonamido ] (compound 335 )(0.076 g ) as colorless amorphous . <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>):δ 1.70 - 2.00 (2 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.16 (3 H, s ), 3.16 - 3.50 (2 H, m ), 4.02(1 H, d, J=7.4Hz ), 4.30 - 4.50 (1 H, m ), 6.73 (1 H, d, J=8.8Hz ), 6.96 (1 H, s ), 7.00 - 7.40 (7 H, m ), 7.91 (1 H, s ).)

## 【0358】

## Working Example 336

## (Production of compound 336 )

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.355g)、N-[3-(2-アミノフェノキシ)フェニルアセタミド(0.50g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.32g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.25g)を加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=20:1)で精製、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、N-(3-{2-[2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ}フェノキシ)フェニル)アセタミド(化合物336)(0.16g)を無色結晶として得た。mp208-209 deg C 元素分析値C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>としてCalcd. : C, 68.47 ;H, 6.25 ;N, 17.36. Found : C, 68.34 ;H, 6.44 ;N, 17.29. <sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.15(2H, m), 2.12(3H, s), 2.46(3H, s), 3.13(3H, s), 3.25-3.50(2H, m), 4.18(1H, d, J=7.4Hz), 4.50-4.62(1H, m), 6.60-6.76(2H, m), 6.82-6.94(2H, m), 7.02-7.22(4H, m), 7.54(1H, bs), 7.94(1H, s).)

## 【0359】

## 実施例 337

## (化合物 337 の製造)

2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.179g)、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(0.44g)及びトリフェニルホスフィン(0.32g)をトルエン(10ml)に溶解、40%アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液(0.5ml)加えた後、室温で15時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(化合物337)(0.27g)を無色アモルファスとして得た。

|                                                                             |  |
|-----------------------------------------------------------------------------|--|
| 元素分析値 C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S として |  |
|-----------------------------------------------------------------------------|--|

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.355 g ), N- [3 - (2 -aminophenoxy ) phenyl acetamide (0.50 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) 24 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.25 g ) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml ) and including acetic acid (0.32 g ), 5 hours it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water, extracted. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ] (ethylacetate :methyl alcohol =20:1 ),crystallization did from ethylacetate -ether , it acquired N-(3 - {2 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino } phenoxy } phenyl ) acetamide (compound 336 ) (0.16 g ) as colorless crystal . As mp208-209deg Clemental analysis values C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> Calcd.:C, 68.47;H, 6.25;N, 17.36. Found:C, 68.34;H, 6.44;N, 17.29.<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.90 - 2.15 (2 H, m ), 2.12 (3 H, s ), 2.46 (3 H, s ), 3.25 - 3.50 (2 H, m ), 4.18 (1 H, d, J=7.4Hz ), 4.50 - 4.62 (1 H, m ), 6.60 - 6.76 (2 H, m ), 6.82 - 6.94(2 H, m ), 7.02 - 7.22 (4 H, m ), 7.54 (1 H, bs ), 7.94 (1 H, s ). )

## 【0359】

## Working Example 337

## (Production of compound 337 )

2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ol (0.179 g ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] [benzensuruhonamido ] (0.44 g ) and it melted the[torifeniruhosufin ] (0.32 g ) in toluene (10 ml ), 40% diethyl azodicarboxylate tilt jp11 en solution (0.5 ml ) after adding, 15 hours it agitatedwith room temperature .

In reaction mixture you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1 ),N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) [benzensuruhonamido ] (compound 337 ) (0.27 g ) as colorless amorphous .

|                                                         |         |
|---------------------------------------------------------|---------|
| elemental analysis values C27H25ClN4O<SB>3</SB> S doing |         |
| Calcd. : C, 62.24 ;H, 4.84 ;N                           | 10.75.  |
| Calcd.:C, 62.24;H, 4.84;N                               | 10.75 . |
| Found : C, 61.99 ;H, 4.75 ;N,                           | 10.75.  |
| Found:C, 61.99;H, 4.75;N,                               | 10.75 . |

H, s), 2.41(3H, s), 2.96(3H, s), 3.04-3.40(2H, m), 5.45(1H, t, J=6.2Hz), 6.58(1H, t, J=2.2Hz), 6.70-7.30(7H, m), 7.40-7.68(3H, m), 7.70-7.78(2H, m), 7.81(1H, s).

H, s), 2.41 (3 H, s), 2.96 (3 H, s), 3.04 - 3.40 (2 H, m), 5.45 (1 H, t, J=6.2Hz), 6.58 (1 H, t, J=2.2Hz), 6.70 - 7.30 (7 H, m), 7.40 - 7.68 (3 H, m), 7.70 - 7.78 (2 H, m), 7.81 (1 H, s).

## 【0360】

## 実施例 338

## (化合物 338 の製造)

2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.179g)、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド(0.44g)及びトリフェニルホスフィン(0.32g)をトルエン(10ml)に溶解、40%アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液(0.5ml)加えた後、室温で15時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)メタンスルホンアミド(化合物 338)(0.257g)を無色アモルファスとして得た。

元素分析値 C22H23ClN4O3S・0.25H2O として Calcd. : C, 57.01 ;H, 5.11 ;N, 12.09.

As elemental analysis values C22H23ClN4O<SB>3</SB> S\*0.25H2O Calcd.:C, 57.01;H, 5.11;N, 12.09.

Found : C, 56.98 ;H, 5.19 ;N, 12.11.

Found:C, 56.98;H, 5.19;N, 12.11.

3.02(3H, s), 3.02-3.40(2H, m), 5.45(1H, t, J=6.4Hz), 6.78-7.03(5H, m), 7.07-7.15(1H, m), 7.22-7.35(2H, m), 8.24(1H, s).

3.02 (3 H, s ) 3.02 - 3.40 (2 H, m ), 5.45 (1 H, t, J=6.4Hz ), 6.78 - 7.03 (5 H, m ), 7.07 - 7.15 (1 H, m ), 7.22- 7.35 (2 H, m ), 8.24 (1 H, s ).

## 【0361】

## 実施例 339

## (化合物 339 の製造)

## [0361]

## Working Example 339

## (Production of compound 339 )

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.326g)、2-(3-ニトロフェノキシ)フェニルアミン((0.53g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.36g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.25g)を加えた後、室温で1時間搅拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、2-メチル-N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物339)(0.078g)を黄色アモルファスとして得た。元素分析値C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>・0.15AcOEt・0.4H<sub>2</sub>OとしてCalcd. : C, 62.19 ;H, 5.32 ;N, 17.60. Found : C, 62.47 ;H, 5.31 ;N, 17.35.<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-2.20(2H, m), 2.47(3H, s), 3.30-3.60(2H, m), 3.89(1H, d, J=7.2Hz), 4.50-4.62(1H, m), 5.46(1H, s), 6.36-6.58(3H, m), 7.15-7.40(2H, m), 7.49(1H, t, J=8.0Hz), 7.83(1H, t, J=2.2Hz), 7.88-7.96(1H, m), 8.13(1H, s).)

## 【0362】

## 実施例 340

## (化合物 340 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.258g)、2-(2-ニトロフェニルスルファンイル)フェニルアミン((0.60g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に38時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(25ml)及び酢酸(0.25g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で3時間搅拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、2-メチル-N-{2-[2-ニトロフェニル]スルファンイル}フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物340)(0.017g)を無色アモルファスとして得た。

2-methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.326 g ), 2 - (3 -nitro phenoxy ) phenyl amine (0.53 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.25 g ) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml ) and including acetic acid (0.36 g ), 1 hour it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water, extracted. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukomatogurafii ](ethylacetate ), 2 -methyl -N- [3 - (3 -nitro phenoxy ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 339 ) (0.078 g ) as yellow amorphous . As elemental analysis values C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>\*0.15AcOEt\*0.4H<sub>2</sub>O Calcd.:C, 62.19;H, 5.32;N, 17.60. Found:C, 62.47;H, 5.31 ;N, 17.35.<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.80 - 2.20 (2 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.30 - 3.60 (2 H, m ), 3.89(1 H, d, J=7.2Hz ), 4.50 - 4.62 (1 H, m ), 5.46 (1 H, s ), 6.36 - 6.58 (3 H, m ), 7.15 - 7.40 (2 H, m ), 7.49 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.83 (1 H, t, J=2.2Hz ), 7.88 - 7.96 (1 H, m ), 8.13 (1 H, s ).

## [0362]

## Working Example 340

## (Production of compound 340 )

2 -methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.258 g ), 2 - (2 -nitrophenyl sulfanyl ) phenyl amine (0.60 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) 38hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g ) to under ice cooling methyl alcohol (25 ml ) and including acetic acid (0.25 g ), 3 hours it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukomatogurafii ](ethylacetate ), 2 -methyl -N- it acquired {2 - [2 -nitrophenyl ] sulfanyl } phenyl ) -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 340 ) (0.017 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85-2.20(2H, m), 2.42(3H, s), 3.20-3.50(2H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 4.93(1H, d, J=8.0Hz), 5.34(1H, s), 6.70-7.00(3H, m), 7.18-7.60(4H, m), 7.86(1H, s), 8.26(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz).

## 【0363】

## 実施例 341

## (化合物 341 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.326g)、2-(2-ニトロフェノキシ)フェニルアミン(0.50g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.25g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で3時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、2-メチル-N-[3-(2-ニトロフェノキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 341)(0.064g)を黄色アモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>・0.15AcOEt・0.4H<sub>2</sub>O として Calcd. : C, 62.19 ;H, 5.32 ;N, 17.60.

As elemental analysis values C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<SB>3</SB> \*0.15AcOEt\*0.4H<sub>2</sub>O Calcd.:C, 62.19;H, 5.32;N, 17.60.

Found : C, 62.12 ;H, 5.55 ;N, 17.59.

Found:C, 62.12;H, 5.55;N, 17.59.

H, s), 3.30-3.60(2H, m), 3.89(1H, d, J=7.0Hz), 4.50-4.62(1H, m), 5.55(1H, s), 6.35-6.55(3H, m), 7.02-7.24(3H, m), 7.44-7.60(1H, m), 7.94(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 8.12(1H, s).

## 【0364】

## 実施例 342

## (化合物 342 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.258g)、3-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジ

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.85 - 2.20 (2 H, m), 2.42 (3 H, s), 3.20 - 3.50 (2 H, m), 4.55 - 4.70 (1 H, m), 4.93 (1 H, d, J=8.0Hz), 5.34 (1 H, s), 6.70 - 7.00 (3 H, m), 7.18 - 7.60 (4 H, m), 7.86 (1 H, s), 8.26 (1 H, dd, J=1.8, 8.0Hz).

## [0363]

## Working Example 341

## (Production of compound 341 )

2-methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.326 g ), 2 - (2 -nitro phenoxy ) phenyl amine (0.50 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g ) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml ) and including acetic acid (0.25 g ), 3 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukomatogurafii ](ethylacetate ), 2 -methyl -N- [3 - (2 -nitro phenoxy ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 341 ) (0.064 g ) as yellow amorphous .

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>・0.15AcOEt・0.4H<sub>2</sub>O として Calcd. : C, 62.19 ;H, 5.32 ;N, 17.60.

As elemental analysis values C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<SB>3</SB> \*0.15AcOEt\*0.4H<sub>2</sub>O Calcd.:C, 62.19;H, 5.32;N, 17.60.

Found : C, 62.12 ;H, 5.55 ;N, 17.59.

H, s), 3.30-3.60(2H, m), 3.89(1H, d, J=7.0Hz), 4.50-4.62(1H, m), 5.55(1H, s), 6.35-6.55(3H, m), 7.02-7.24(3H, m), 7.44-7.60(1H, m), 7.94(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 8.12(1H, s).

## 【0364】

## Working Example 342

## (Production of compound 342 )

2-methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.258 g ), 3 - [4 - (3 -chlorophenyl ) piperazine -1-

ン-1-スルホニル]フェニルアミン(0.556g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(25ml)及び酢酸(0.25g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で1時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし、抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=19:1)で精製して、N-(3-{[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物342)(0.036g)を無色アモルファスとして得た。元素分析値C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>SとしてCalcd.: C, 57.25; H, 5.50; N, 16.69. Found: C, 57.06; H, 5.62; N, 16.56.<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85-2.20(2H, m), 2.47(3H, s), 3.00-3.55(10H, m), 4.10(1H, d, J=7.0Hz), 4.56-4.72(1H, m), 5.46(1H, s), 6.65-6.92(4H, m), 7.00-7.20(3H, m), 7.36(1H, t, J=8.0Hz), 8.11(1H, s).)

### 【0365】

#### 実施例 343

##### (化合物 343 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.258g)、(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)オキシフェニルアミン(0.54g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に38時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.25g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-{3-[4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}フェニルアミン(化合物343)(0.06g)を無色アモルファスとして得た。<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85-2.25(2H, m), 2.

sulfonyl ] phenyl amine (0.556 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g ) to under ice cooling methyl alcohol (25 ml ) andincluding acetic acid (0.25 g ), 1 hour it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , to concentrate, refining residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate :methyl alcohol =19:1 ), N- (3 - {[4 - (3 - chlorophenyl ) - 1 - piperazinyl ] sulfonyl } - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 342 ) (0.036 g ) as colorless amorphous . As elemental analysis values C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S Calcd.:C, 57.25;H, 5.50;N, 16.69. Found:C, 57.06;H, 5.62;N, 16.56.<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.85 - 2.20 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.00 - 3.55 (10 H, m), 4.10(1 H, d, J=7.0Hz ), 4.56 - 4.72 (1 H, m), 5.46 (1 H, s), 6.65 - 6.92 (4 H, m), 7.00 - 7.20 (3 H, m), 7.36 (1 H, t, J=8.0Hz ),8.11 (1 H, s).)

### 【0365】

#### Working Example 343

##### (Production of compound 343 )

2 -methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.258 g ), (4 -phenyl -1, 3- thiazole -2- yl ) oxy phenyl amine (0.54 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) 38 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g ) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml ) andincluding acetic acid (0.25 g ), 3 hours it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water, extracted. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate ), N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- it acquired {3 - [ (4 -phenyl -1, 3- thiazole -2- yl ) oxy ] phenyl } amine (compound 343 ) (0.06 g ) as colorless amorphous . <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz ,

47(3H, s), 3.30-3.60(2H, m), 3.95(1H, d, J=7.4Hz), 4.52-4.65(1H, m), 5.52(1H, s), 6.52-6.78(3H, m), 7.00(1H, s), 7.20-7.50(4H, m), 7.79-7.86(2H, m), 8.14(1H, s).)

## 【0366】

## 実施例 344

## (化合物 344 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.258g)、3-(3-アミノフェノキシ)ベンズアミド((0.50g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に38時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.25g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で3時間搅拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗净し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減压下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=10:1)で精製して、3-{3-[(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェノキシ}ベンズアミド(化合物 344)(0.053g)を無色アモルファスとして得た。<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85-2.20(2H, m), 2.46(3H, s), 3.30-3.60(2H, m), 3.82(1H, d, J=7.8Hz), 4.46-4.62(1H, m), 5.36(1H, s), 6.34-6.52(3H, m), 7.10-7.60(7H, m), 8.11(1H, s).)

## 【0367】

## 実施例 345

## (化合物 345 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.258g)、N-[3-(3-アミノフェノキシ)フェニル]アセタミド(0.70g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.32g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で1時間搅拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗净し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

CDCl<sub>3</sub>;δ 1.85 - 2.25 (2 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.30 - 3.60 (2 H, m ), 3.95 (1 H, d, J=7.4Hz ), 4.52 - 4.65 (1 H, m ), 5.52 (1 H, s ), 6.52 - 6.78 (3 H, m ), 7.00 (1 H, s ), 7.20 - 7.50 (4 H, m ), 7.79 - 7.86(2 H, m ), 8.14 (1 H, s ).)

## [0366]

## Working Example 344

## (Production of compound 344 )

2 -methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.258 g ), 3 - (3 -aminophenoxy ) benzamide (0.50 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) 38hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g ) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml ) andincluding acetic acid (0.25 g ), 3 hours it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water, extracted. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic

[shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate :methyl alcohol =10:1 ), 3 - it acquired {3 - [ (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenoxy } benzamide (compound 344 ) (0.053 g ) as colorless amorphous . <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>;δ 1.85 - 2.20 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.30 - 3.60 (2 H, m ), 3.82 (1 H, d, J=7.8Hz ), 4.46 - 4.62 (1 H, m ), 5.36 (1 H, s ), 6.34 - 6.52 (3 H, m ), 7.10 - 7.60 (7 H, m ), 8.11 (1 H, s ). )

## [0367]

## Working Example 345

## (Production of compound 345 )

2 -methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.258 g ), N-[3 - (3 -aminophenoxy ) phenyl ] acetamide (0.70 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g ) to under ice cooling riethyl alcohol (20 ml ) andincluding acetic acid (0.32 g ), 1 hour it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-(3-{3-[2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ)フェノキシ)フェニル)アセタミド(化合物 345)(0.054g)を無色アモルファスとして得た。<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.20(2H, m), 2.13(3H, s), 2.44(3H, s), 3.30-3.60(2H, m), 3.90(1H, d, J=7.4Hz), 4.45-4.60(1H, m), 5.88(1H, s), 6.30-6.50(3H, m), 6.70-6.81(1H, m), 7.05-7.40(4H, m), 8.02(1H, s), 8.07(1H, s).}}

## 【0368】

## 実施例 346

## (化合物 346 の製造)

8-アセチル-2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.205g)、2-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファンイル)フェニルアミン(0.3g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に16時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.18g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.2g)を加えた後、室温で5時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製した。

全量をメチルアルコール(5ml)に溶解、1N-水酸化ナトリウム(1ml)を加え室温下に1時間攪拌した。

反応液を濃縮、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-{2-[(5-ニトロ-2-チエニル)スルファンイル]フェニル}アミン(化合物 346)(0.078g)を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.86-2.20(2H, m), 2.46(3H, s), 3.20-3.50(2H, m), 4.60-4.75(1H, m), 4.93(1H, d, J=7.2Hz), 5.44(1H, s), 6.77(1H, d, J=4.4Hz), 6.81(1H, dt, J=1.2, 8.0

Under vacuum , to concentrate, refining residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate ), N- (3 -{3 - [ It acquired (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ) phenoxy ) phenyl ) acetamide (compound 345 ) (0.054 g ) as colorless amorphous . <sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.90 - 2.20 (2 H, m ), 2.13 (3 H, s ), 2.44 (3 H, s ), 3.30 - 3.60 (2 H, m ), 3.90(1 H, d, J=7.4Hz ), 4.45 - 4.60 (1 H, m ), 5.88 (1 H, s ), 6.30 - 6.50 (3 H, m ), 6.70 - 6.81 (1 H, m ), 7.05 - 7.40 (4 H, m ), 8.02 (1 H, s ), 8.07 (1 H, s ). }}}

## [0368]

## Working Example 346

## (Production of compound 346 )

8-acetyl -2- methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.205 g ), 2 - (5 -nitro thiophene -2- yl sulfanyl ) phenyl amine (0.3 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.02 g ) 16hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.2 g ) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml ) and including acetic acid (0.18 g ), 5 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:2 ).

It melted total amount in methyl alcohol (5 ml ), 1 hour it agitated under the room temperature including 1 N- sodium hydroxide (1 ml ).

It concentrated reaction mixture , it washed extraction and organic layer with the saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate ), N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- it acquired {2 - [ (5 -nitro -2- thienyl ) sulfanyl ] phenyl } amine (compound 346 ) (0.078 g ) as yellow amorphous .

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.86 - 2.20 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.20 - 3.50 (2 H, m ), 4.60 - 4.75 (1 H, m ), 4.93 (1 H, d, J=7.2Hz ), 5.44 (1 H, s ), 6.77 (1 H, d, J=4.4Hz ), 6.81 (1 H, dt, J=1.2, 8.0Hz ), 6.90 (1

Hz), 6.90(1H, d, J=8.0Hz), 7.43(1H, dt, J=1.2, 8.0Hz), 7.54(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.71(1H, d, J=4.4Hz), 8.02(1H, s).

## 【0369】

## 実施例 347

## (化合物 347 の製造)

8-アセチル-2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.205g)、3-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(0.3g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.18g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.2g)を加えた後、室温で5時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製した。

全量をメチルアルコール(5ml)に溶解、1N-水酸化ナトリウム(1ml)を加え室温下に1時間攪拌した。

反応液を濃縮、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-{3-[(5-ニトロ-2-チエニル)スルファニル]フェニル}アミン(化合物 347)(0.072g)を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-2.20(2H, m), 2.47(3H, s), 3.40-3.55(2H, m), 3.92(1H, d, J=6.8Hz), 4.50-4.65(1H, ), 5.44(1H, s), 6.65-6.92(3H, m), 6.98(1H, d, J=4.4Hz), 7.23(1H, t, J=7.6Hz), 7.78(1H, d, J=4.4Hz), 8.11(1H, s).

## 【0370】

## 実施例 348

## (化合物 348 の製造)

H, d, J=8.0Hz ), 7.43 ( 1 H, dt, J=1.2, 8.0Hz ), 7.54 ( 1 H, dd, J=1.6, 7.6Hz ), 7.71(1 H, d, J=4.4Hz ), 8.02 ( 1 H, s ).

## [0369]

## Working Example 347

## (Production of compound 347 )

8-acetyl -2- methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.205 g ), 3 - ( 5 -nitro thiophene -2- yl sulfanyl ) phenyl amine (0.3 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.02 g ) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.2 g ) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml ) and including acetic acid (0.18 g ), 5 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:2 ).

It melted total amount in methyl alcohol (5 ml ), 1 hour it agitated under the room temperature including 1 N- sodium hydroxide (1 ml ).

It concentrated reaction mixture , it washed extraction and organic layer with the saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate ), N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- it acquired {3 - [ (5 -nitro -2- thienyl ) sulfanyl ] phenyl } amine (compound 347 ) (0.072 g ) as yellow amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.80 - 2.20 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.40 - 3.55 (2 H, m), 3.92 (1 H, d, J=6.8Hz), 4.50 -4.65 (1 H, ), 5.44 (1 H, s), 6.65 - 6.92 (3 H, m), 6.98 (1 H, d, J=4.4Hz), 7.23 (1 H, t, J=7.6Hz), 7.78 (1 H, d, J=4.4Hz), 8.11 (1 H, s ).

## [0370]

## Working Example 348

## (Production of compound 348 )

8-アセチル-2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.15g)、3-(チオフェン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(0.3g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.18g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.2g)を加えた後、室温で6時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製した。

全量をメチルアルコール(5ml)に溶解、1N-水酸化ナトリウム(1ml)を加え室温下に1時間攪拌した。

反応液を濃縮、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、メチルアルコール-エーテルより結晶化して、N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(2-チエニル)スルファニル]フェニル]アミン(化合物348)(0.124g)を無色結晶として得た。

mp151-152 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82-2.20(2H, ), 2.49(3H, s), 3.20-3.45(2H, m), 4.56-4.70(1H, m), 5.01(1H, d, J=7.0Hz), 5.42(1H, s), 6.65-6.80(2H, m), 6.86-7.05(2H, m), 7.20-7.32(2H, m), 7.53(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 8.04(1H, s).

### [0371]

#### 実施例 349

##### (化合物349の製造)

8-アセチル-2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.205g)、2-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(0.3g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に16時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.18g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウ

8-acetyl -2- methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.15 g ), 3 - (thiophene -2- yl sulfanyl ) phenyl amine (0.3 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.02 g ) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.2 g ) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml ) and including acetic acid (0.18 g ), 6 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:2 ).

It melted total amount in methyl alcohol (5 ml ), 1 hour it agitated under the room temperature including 1 N- sodium hydroxide (1 ml ).

It concentrated reaction mixture , it washed extraction and organic layer with the saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate ), crystallization did from methyl alcohol -ether , N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- it acquired the[2 - (2 -thienyl ) sulfanyl ] phenyl ]amine (compound 348 ) (0.124 g ) as colorless crystal .

mp151-152deg C

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.82 - 2.20 (2 H, ), 2.49 (3 H, s), 3.20 - 3.45 (2 H, m ), 4.56 - 4.70 (1 H, m ), 5.01 (1 H, d, J=7.0Hz ), 5.42 (1 H, s), 6.65 - 6.80 (2 H, m ), 6.86 - 7.05 (2 H, m ), 7.20 - 7.32 (2 H, m ), 7.53(1 H, dd, J=1.4, 7.6Hz ), 8.04 (1 H, s ).

### [0371]

#### Working Example 349

##### (Production of compound 349 )

8-acetyl -2- methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.205 g ), 2 - (5 -nitro thiophene -2- yl sulfanyl ) phenyl amine (0.3 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.02 g ) 16hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.2 g ) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml ) and including

ム(0.2g)を加えた後、室温で5時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製した。

全量を80%エチルアルコール(25ml)に溶解、塩化カルシウム(0.12g)及び鉄粉(0.3g)を加え、8時間加熱還流した。

不溶物をろ去、ろ液を濃縮、残渣に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

残渣にピリジン(2ml)及び無水酢酸(0.5ml)を加え、室温下に16時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=8:1)で精製した。全量をメチルアルコール(5ml)に溶解、1N-水酸化ナトリウム(1ml)を加え室温下に1時間攪拌した。反応液を濃縮、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製して、N-[5-{2-[(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル}スルファンイル]-2-チエニル]アセタミド(化合物の製造)(0.023g)を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.20(2H, m), 2.08(3H, s), 2.46(3H, s), 3.30-3.50(2H, m), 4.52-4.65(1H, m), 4.98(1H, d, J=7.0Hz), 5.96(1H, s), 6.31(1H, d, J=3.8Hz), 6.60-6.80(2H, m), 6.75(1H, d, J=3.8Hz), 7.15-7.30(1H, m), 7.45-7.55(1H, m), 7.93(1H, s), 9.55(1H, s).

### 【0372】

#### 実施例 350

##### (化合物 350 の製造)

acetic acid (0.18 g ), 5 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:2 ).

It melted total amount in 80% ethyl alcohol (25 ml ), 8 -hour heating and refluxing it did calcium chloride (0.12 g ) and including iron decimeter (0.3 g ).

insoluble matter it concentrated removal by filtration , filtrate , in residue sequential it washed organic layer with water and saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

pyridine (2 ml ) and it acquired acetic anhydride (0.5 Including ml , 16 hours it agitated under room temperature . It concentrated reaction mixture , in residue , it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ~ethylacetate :methanol =8:1 ). It melted total amount in methyl alcohol (5 ml ), 1 hour it agitated under the room temperature including 1 N- sodium hydroxide (1 ml ). It concentrated reaction mixture , it washed extraction and organic layer with the saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate . Under vacuum , to concentrate, refining residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate :methanol =10:1 ), N- [5 - {2 - [ (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -yl ) amino ] phenyl } sulfanyl ] -2 -thienyl ) acetamide (Production of compound ) (0.023 g ) in residue as yellow amorphous .

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.90 - 2.20 (2 H, m), 2.08 (3 H, s), 2.46 (3 H, s), 3.30 - 3.50 (2 H, m), 4.52 - 4.65 (1 H, m), 4.98 (1 H, d, J=7.0Hz), 5.96 (1 H, s), 6.31 (1 H, d, J=3.8Hz), 6.60 - 6.80 (2 H, m), 6.75 (1 H, d, J=3.8Hz), 7.15 - 7.30 (1 H, m), 7.45 - 7.55 (1 H, m), 7.93 (1 H, s), 9.55 (1 H, s).

### [0372]

#### Working Example 350

##### (Production of compound 350 )

8-アセチル-2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.19g)、3-クロロフェニルスルフェニルチエニルアミン(0.26g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に16時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.18g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.2g)を加えた後、室温で5時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製した。

全量をメチルアルコール(5ml)に溶解、1N-水酸化ナトリウム(1ml)を加え室温下に1時間攪拌した。

反応液を濃縮、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)ついで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=10:1)で精製して、N-[5-[(3-クロロフェニル)スルファニル]-2-チエニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物350)(0.065g)を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.05(1H, m), 2.15-2.28(1H, m), 3.72(3H, s), 3.40-3.58(2H, m), 4.21(1H, d, J=6.8Hz), 4.40-4.50(1H, m), 5.39(1H, s), 6.09(1H, d, J=3.6Hz), 7.02(1H, d, J=3.6Hz), 7.02-7.20(4H, m), 8.17(1H, s).

### 【0373】

#### 実施例 351

##### (化合物351の製造)

8-アセチル-2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.205g)、N-[2-(2-アミノフェニルスルファニル)フェニル]アセタミド(0.35g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に16時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.18

8-acetyl -2- methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.19 g ), 3 -chlorophenyl sulfenyl thiényl amine (0.26 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.02 g ) 16 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.2 g ) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml ) and including acetic acid (0.18 g ), 5 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue , it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:2 ).

It melted total amount in methyl alcohol (5 ml ), 1 hour it agitated under the room temperature including 1 N- sodium hydroxide (1 ml ).

It concentrated reaction mixture , it washed extraction and organic layer with the saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ) next, refined the residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :methyl alcohol =10:1 ), N- {5 - [ (3 -chlorophenyl ) sulfanyl ] - 2 -thienyl } - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 350 ) (0.065 g ) as light brown amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 1.90 - 2.05 (1 H, m), 2.15 - 2.28 (1 H, m), 3.72 (3 H, s), 3.40 - 3.58 (2 H, m), 4.21 (1 H, d, J=6.8Hz), 4.40 - 4.50 (1 H, m), 5.39 (1 H, s), 6.09 (1 H, d, J=3.6Hz), 7.02 (1 H, d, J=3.6Hz), 7.02 - 7.20 (4 H, m), 8.17 (1 H, s).

### [0373]

#### Working Example 351

##### (Production of compound 351 )

8-acetyl -2- methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.205 g ), N-[2 - (2 -amino phenyl sulfanyl ) phenyl ] acetamide (0.35 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.02 g ) 16hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.2 g )

g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.2g)を加えた後、室温で5時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した。

全量をメチルアルコール(5ml)に溶解、1N-水酸化ナトリウム(1ml)を加え室温下に1時間攪拌した。

反応液を濃縮、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-[2-[{2-[2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリミジン-5-イル]アミノ]フェニル}スルファンイル]フェニル]アセタミド(化合物351)(0.206g)を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65-2.10(2H, m), 2.09(3H, s), 2.47(3H, s), 2.95-3.40(2H, m), 4.54-4.75(2H, m), 5.41(1H, s), 6.70-6.88(2H, m), 6.90-7.45(5H, m), 7.68(1H, s), 7.98(1H, s), 8.08(1H, d, J=8.4Hz).

#### 【0374】

#### 実施例 352

##### (化合物352の製造)

2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.165g)、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド(0.36g)及びトリフェニルホスフィン(0.32g)をトルエン(10ml)に溶解、40%アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液(0.5ml)加えた後、室温で15時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=10:1)で精製、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)メタンスルホンアミド(化合物352)(0.165g)を無色結晶として得た。

to under ice cooling methyl alcohol (20 ml ) and including acetic acid (0.18 g ), 5 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

It melted total amount in methyl alcohol (5 ml ), 1 hour it agitated under the room temperature including 1 N- sodium hydroxide (1 ml ).

It concentrated reaction mixture , it washed extraction and organic layer with the saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate ), it acquired N- [2 - [{2 - [ ( 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenyl } sulfanyl ] phenyl ] acetamide (compound 351 ) (0.206 g ) as yellow amorphous .

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.65 - 2.10 (2 H, m ), 2.09 (3 H, s ), 2.47 (3 H, s ), 2.95 - 3.40 (2 H, m ), 4.54 - 4.75 (2 H, m ), 5.41 (1 H, s ), 6.70 - 6.88 (2 H, m ), 6.90 - 7.45 (5 H, m ), 7.68 (1 H, s ), 7.98 (1 H, s ), 8.08 (1 H, d, J=8.4Hz ).

#### 【0374】

#### Working Example 352

##### (Production of compound 352 )

2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ol (0.165 g ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] methane sulfonamide (0.36 g ) and it melted [torifeniruhosufin ](0.32 g ) in toluene (10 ml ), 40% diethyl azodicarboxylate tilt jp11 en solution (0.5 ml ) after adding, 15 hours it agitatedwith room temperature .

In reaction mixture you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :methyl alcohol =10:1 ),crystallization did from ethylacetate -ether , N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) methane sulfonamide (compound 352 ) (0.165 g ) as colorless crystal .

|                                                           |         |
|-----------------------------------------------------------|---------|
| mp148-149°C                                               |         |
| mp148- 149*                                               |         |
| 元素分析値 C21H21ClN4O3S として                                   |         |
| elemental analysis values C21H21ClN4O<sup>3</sup>/S doing |         |
| Calcd. : C, 56.69 ;H, 4.76 ;N                             | 12.59.  |
| Calcd.:C, 56.69;H, 4.76;N                                 | 12.59 . |
| Found : C, 56.80 ;H, 4.82 ;N,                             | 12.64.  |
| Found:C, 56.80;H, 4.82;N,                                 | 12.64 . |

H, s), 3.04(3H, s), 3.05-3.50(2H, m), 5.22(1H, brs), 5.50(1H, t, J=6.4Hz), 6.78-7.04(5H, m), 7.06-7.18(1H, m), 7.25(1H, d, J=7.2Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz), 8.36(1H, s).

[0375]

### 実施例 353

#### (化合物 353 の製造)

2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.165g)、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(0.44g)及びトリフェニルホスфин(0.32g)をトルエン(10ml)に溶解、40%アゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液(0.5ml)加えた後、室温で 15 時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=20:1)で精製、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(化合物 353)(0.286 g)を無色結晶として得た。

H, s) , 3.04 (3 H, s) , 3.05 - 3.50 (2 H, m) , 5.22 (1 H, brs) , 5.50 (1 H, t, J=6.4Hz) , 6.78 - 7.04 (5 H, m) , 7.06 -7.18 (1 H, m) , 7.25 (1 H, d, J=7.2Hz) , 7.33 (1 H, d, J=8.2Hz) , 8.36 (1 H, s) .

[0375]

### Working Example 353

#### (Production of compound 353 )

2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ol (0.165 g ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] [benzensuruhonamido ] (0.44 g ) and it melted [trifeniruhosufin ] (0.32 g ) in toluene (10 ml ), 40% diethyl azodicarboxylate tilt jp11 en solution (0.5 ml ) after adding, 15 hours it agitated with room temperature .

In reaction mixture you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ] (ethylacetate :methyl alcohol=20:1 ),crystallization did from ethylacetate -ether , N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl )[benzensuruhonamido ] (compound 353 ) (0.286 g ) as colorless crystal .

|                                                           |  |
|-----------------------------------------------------------|--|
| mp163-164°C                                               |  |
| mp163- 164*                                               |  |
| 元素分析値 C26H23ClN4O3S として                                   |  |
| elemental analysis values C26H23ClN4O<sup>3</sup>/S doing |  |

|                               |         |
|-------------------------------|---------|
| Calcd. : C, 61.59 ;H, 4.57 ;N | 11.05.  |
| Calcd.:C, 61.59;H, 4.57;N     | 11.05 . |
| Found : C, 61.83 ;H, 4.66 ;N, | 11.23.  |
| Found:C, 61.83;H, 4.66;N,     | 11.23 . |

H, s), 3.10-3.50(2H, m), 5.14(1H, s), 5.51(1H, t, J=6.2Hz), 6.59(1H, t, J=2.2Hz), 6.70-7.32(7H,m), 7.40-7.70(3H, m), 7.72-7.80(2H, m), 7.94(1H, s).

H, s) , 3.10-3.50 (2 H, m ), 5.14 (1 H, s ), 5.51 (1 H, t, J=6.2Hz ), 6.59 (1 H, t, J=2.2Hz ), 6.70 - 7.32 (7 H, m ), 7.40 - 7.70 (3 H, m ), 7.72 - 7.80 (2 H, m ), 7.94 (1 H, s ).

## 【0376】

## 実施例 354

## (化合物 354 の製造)

2-メチル-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.23g)をトルエン(6ml)に溶解、プロピオニ酸無水物(0.2g)を加え、16 時間加熱還流した。

酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、無色粉末を得た。

全量をメチルアルコール(6ml)に溶解、1N-水酸化ナトリウム(1ml)を加え室温下に1 時間攪拌した。

反応液を濃縮、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)プロパンアミド(化合物 354)(0.181g)を無色結晶として得た。

mp151-152 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10(3H, t, J=7.4Hz), 1.70-2.05(2H, m), 2.12(1H, q, J=7.4Hz), 2.141H, q, J=7.4Hz), 2.43(3H, s), 3.08-3.26(1H, m), 3.35-3.50(1H, m), 5.25(1H, s), 5.90-6.06(1H, m), 6.65-7.40(8H, m), 8.07(1H, s).

## 【0377】

## 実施例 355

## [0376]

## Working Example 354

## (Production of compound 354 )

2 -methyl -N- [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it melted [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.23 g ) in the toluene ( 6 ml ), 16 hour heating and refluxing it did including propanoic acid anhydride ( 0.2 g ).

You washed extraction and organic layer with saturated saline including the ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukomamatogurafii ] (hexane :ethylacetate =4 : 1 ),acquired colorless powder .

It melted total amount in methyl alcohol ( 6 ml ), 1 hour it agitated under the room temperature including 1 N- sodium hydroxide ( 1 ml ).

It concentrated reaction mixture , it washed extraction and organic layer with the saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukomamatogurafii ] (ethylacetate ),crystallization did from ethylacetate -hexane , N- [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) propane amide (compound 354 ) ( 0.181 g ) as colorless crystal .

mp151-152deg C

<sup>1</sup>H-nmr ( 200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.10 (3 H, t, J=7.4Hz ), 1.70 - 2.05 (2 H, m ), 2.12 (1 H, q, J=7.4Hz ), 2.141 H, q, J=7.4Hz ), 2.43 (3 H, s ), 3.08 -3.26 (1 H, m ), 3.35 - 3.50 (1 H, m ), 5.25 (1 H, s ), 5.90 - 6.06 (1 H, m ), 6.65 - 7.40 (8 H, m ), 8.07(1 H, s ).

## [0377]

## Working Example 355

## (化合物 355 の製造)

2-メチル-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.2g)をトルエン(10ml)に溶解、トリエチルアミン(0.15ml)及びエチルイソシアネート(0.18ml)を加え70 deg Cで2時間攪拌した。

反応液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製、エーテル:酢酸エチル=1:1より結晶化して、5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-N-エチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(SH)-カルボキサミド(化合物 355)(0.098g)を無色結晶として得た。

mp112-113°C

mp112-113\*

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> としてelemental analysis values C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> doing

Calcd. : C, 63.08 ;H, 5.52 ;N

15.99.

Calcd.:C, 63.08;H, 5.52;N

15.99 .

Found : C, 63.00 ;H, 5.82 ;N,

16.08.

Found:C, 63.00;H, 5.82;N,

16.08 .

0-2.20(2H, m), 2.60(3H, s), 3.41(1H, q, J=7.4 Hz), 3.43(1H, q, J=7.4Hz), 3.75-3.96(2H, m), 4.10-4.30(1H, m), 4.52-4.68(1H, m), 6.30-6.50(3H, m), 6.82-7.32(5H, m), 8.43(1H, s), 10.45(1H, t-like).

0 - 2.20 (2 H, m ), 2.60 (3 H, s ), 3.41 (1 H, q, J=7.4Hz ), 3.43 (1 H, q, J=7.4Hz ), 3.75 - 3.96 (2 H, m ), 4.10 - 4.30(1 H, m ), 4.52 - 4.68 (1 H, m ), 6.30 - 6.50 (3 H, m ), 6.82 - 7.32 (5 H, m ), 8.43 (1 H, s ), 10.45 (1 H, t-like ).

【0378】

実施例 356

## (化合物 356 の製造)

tert-ブチル 4-[3-(5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(SH)-イル)プロパノイル]-1-ピペラジンカルボキシレート(0.2g)を酢酸エチル(1ml)に溶解、室温下に4N-塩酸/酢酸エチル(4ml)を加え5時間攪拌した。

反応液を減圧下に濃縮乾固して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-オキソ-3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(化合物 35

## (Production of compound 355 )

2 -methyl -N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it melted [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.2 g ) in the toluene (10 ml ), 2 hours it agitated with 70 deg C triethylamine (0.15 ml ) and including ethyl isocyanate (0.18 ml ).

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1 ), crystallization did from ether :ethylacetate =1:1, 5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] -N- ethyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H )-carboxamide it acquired (compound 355 ) (0.098 g ) as colorless crystal .

|                                                                                                 |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| mp112-113°C                                                                                     |         |
| mp112-113*                                                                                      |         |
| 元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> CIN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> として                       |         |
| elemental analysis values C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> CIN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> doing |         |
| Calcd. : C, 63.08 ;H, 5.52 ;N                                                                   | 15.99.  |
| Calcd.:C, 63.08;H, 5.52;N                                                                       | 15.99 . |
| Found : C, 63.00 ;H, 5.82 ;N,                                                                   | 16.08.  |
| Found:C, 63.00;H, 5.82;N,                                                                       | 16.08 . |

0-2.20(2H, m), 2.60(3H, s), 3.41(1H, q, J=7.4 Hz), 3.43(1H, q, J=7.4Hz), 3.75-3.96(2H, m), 4.10-4.30(1H, m), 4.52-4.68(1H, m), 6.30-6.50(3H, m), 6.82-7.32(5H, m), 8.43(1H, s), 10.45(1H, t-like ).

[0378]

Working Example 356

## (Production of compound 356 )

t- butyl 4- [3 - (5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] -2 -methyl -6, 7, -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) propanoyl ] -1 -piperazine carboxylate it melted (0.2 g ) in ethylacetate (1 ml ), 5 hours itagitated under room temperature including 4 N- hydrochloric acid /ethylacetate (4 ml ).

concentrated dry solid doing reaction mixture under vacuum , N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8 - [3 -oxo -3 -(1 -piperazinyl ) propyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine trihydrochloride

6)(0.196g)を無色アモルファスとして得た。

(compound 356 ) (0.196 g ) as colorless amorphous .

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·3HCl·H<sub>2</sub>O として Calcd. : C, 51.12 ;H, 5.72 ;N, 13.25.

As elemental analysis values C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·3HCl·H<sub>2</sub>O Calcd.:C, 51.12;H, 5.72;N, 13.25.

Found : C, 51.18 ;H, 5.79 ;N, 13.29.

Found:C, 51.18;H, 5.79;N, 13.29.

60(15H, m), 2.74(3H, s), 5.01(1H, brs), 6.77  
(1, d, J=8.0Hz), 6.86-7.02(2H, m), 7.05-7.40(5  
H, m), 8.55(1H, s), 9.99(2H, brs).

### 【0379】

#### 実施例 357

##### (化合物 357 の製造)

tert-ブチル 4-[3-(5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H-イル)プロパノイル]-1-ピペラジンカルボキシレート(0.2g)をトルエン(8ml)に溶解、トリエチルアミン(0.15ml)及びエチルイソシアネート(0.052ml)を加え 80 deg C で 16 時間攪拌した。

反応液を減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、得られた全量をトルエン(2ml)及びトリフルオロ酢酸(1ml)に溶解、室温下に 1 時間攪拌した。

反応液を減圧下に濃縮、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N'-エチル-N-{2-メチル-8-[3-オキソ-3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル}ウレア(化合物 357)(0.049g)を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06(3H, t, J=7.1Hz), 1.70-2.05(2H, m), 2.43(3H, s), 2.45-3.95(8H, m), 4.20(1H, t, J=5.5Hz), 5.72-5.86(1H, m), 6.76(1H, t, J=2.0Hz), 6.80-7.00(4H, m), 7.10-7.40(3H, m), 8.05(1H, s).

### 【0380】

#### 実施例 358

##### (化合物 358 の製造)

4-[3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピオニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.0g)、3-クロロフェノキシアニリン(0.82g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(30ml)を加

60 (15 H, m ), 2.74 (3 H, s ), 5.01 (1 H, brs ), 6.77 (1, d, J=8.0Hz), 6.86 - 7.02 (2 H, m ), 7.05 - 7.40 (5 H, m ), 8.55(1 H, s ), 9.99 (2 H, brs ).

### [0379]

#### Working Example 357

##### (Production of compound 357 )

t- butyl 4- [ 3 - ( 5 - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7, -dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ) propanoyl ] - 1 -piperazine carboxylate it melted ( 0.2 g ) in toluene ( 8 ml ), 16 hours itagitated with 80 deg C triethylamine ( 0.15 ml ) and including ethyl isocyanate ( 0.052 ml ).

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ) itrefines and toluene ( 2 ml ) and it melted total amount which acquires the residue in trifluoroacetic acid ( 1 ml ), 1 hour agitated under room temperature .

reaction mixture under vacuum refining concentration and residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ), N- [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] -N'-ethyl -N- it acquired { 2 -methyl -8- [ 3 -oxo -3- ( 1 -piperazinyl ) propyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl } urea (compound 357 ) (0.049 g ) as colorless amorphous .

1H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.06 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.70 - 2.05 (2 H, m ), 2.43 (3 H, s ), 2.45 - 3.95 (8 H, m ), 4.20(1 H, t, J=5.5Hz), 5.72 - 5.86 (1 H, m ), 6.76 (1 H, t, J=2.0Hz ), 6.80 - 7.00 (4 H, m ), 7.10 - 7.40 (3 H, m ), 8.05 (1 H, s ).

### [0380]

#### Working Example 358

##### (Production of compound 358 )

4 - [ 3 - ( 2 -methyl -5 -oxo -6, 7 -dihydro -5H -pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 -yl ) propanoyl ] piperazine -1- carboxylic acid t- butyl ester (1.0 g ), 3 -chlorophenoxy aniline (0.82 g ) and 19 hour heating and refluxing it made p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) under dehydration including

え、脱水下に 19 時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(30ml)及び酢酸(0.45 g)を加え、氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.3g)を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル～酢酸エチル:メチルアルコール=10:1)で精製して、tert-ブチル 4-[3-(5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロパンオイル]-1-ピペラジンカルボキシレート(化合物 358)(0.887g)を無色アモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>\*H<sub>2</sub>O doing

Calcd. : C, 61.48 ;H, 6.61 ;N, 13.44.

Calcd.:C, 61.48;H, 6.61;N, 13.44.

Found : C, 61.75 ;H, 6.65 ;N, 13.67.

Found:C, 61.75;H, 6.65;N, 13.67.

H, m), 2.46(3H, s), 2.74(2H, t, J=7.8Hz), 3.30-4.10(13H, m), 4.45-4.66(1H, m), 6.32-6.52(3H, m), 6.85-7.30(5H, m), 8.05(1H, s).

### 【0381】

#### 実施例 359

##### (化合物 359 の製造)

3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)プロパンアミド(0.57g)、3-クロロフェノキシアニリン(0.54g)及び p-トルエンスルホン酸(0.03 g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に 23 時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.3g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.3g)を加えた後、室温で 15 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし

toluene (30 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.3 g ) to under ice cooling methyl alcohol (30 ml ) and including acetic acid (0.45 g ), 1 hour it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue , it extracted including the ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ~ethylacetate :methyl alcohol =10:1 ),t- butyl 4- [3 - (5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7, -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) propanoyl ] - 1 -piperazine carboxylate it acquired (compound 358 ) (0.887 g ) as colorless amorphous .

H, m), 2.46 (3 H, s), 2.74 (2 H, t, J=7.8Hz), 3.30 - 4.10 (13 H, m), 4.45 - 4.66 (1 H, m), 6.32 - 6.52 (3 H, m), 6.85 - 7.30 (5 H, m), 8.05 (1 H, s).

### 【0381】

#### Working Example 359

##### (Production of compound 359 )

3 - (2 -methyl -5 -oxo -6, 7 -dihydro -5H -pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 -yl ) -N - (2 -morpholine -4 -yl -ethyl ) propane amide (0.57 g ), 3 -chlorophenoxy aniline (0.54 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid (0.03 g ) 23hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.3 g ) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml ) and including acetic acid (0.3 g ), 15 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue , it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water

抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、3-(5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]プロパンアミド(化合物359)(0.331g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-2.20(2H, m), 2.36-2.52(4H, m), 2.49(3H, s), 2.59(2H, t, J=6.6Hz), 3.24-4.00(11H, m), 4.42-4.56(1H, m), 6.30-6.55(4H, m), 6.64-7.30(5H, m), 8.05(1H, s).

### 【0382】

#### 実施例 360

##### (化合物 360 の製造)

1-[4-(2-{5-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニルアミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル}エチル)ペペリジン-1-イル]エタノン(0.31 g)をトルエン(6ml)に溶解、トリエチルアミン(0.15 ml)及びエチルイソシアネート(0.1g)を加え 70 de g C で 5 時間攪拌した。

反応液を減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、エーテルより結晶化して、N-[8-{2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N'-エチルウレア(化合物 360)(0.215g)を無色結晶として得た。

including ethylacetate and water, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate ), 3 - (5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) -N- it acquired [2 - (4 -morpholinyl ) ethyl ] propane amide (compound 359 ) (0.331 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 1.80 - 2.20 (2 H, m ), 2.36 - 2.52 (4 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 2.59 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.24 - 4.00 (11 H, m ), 4.42 - 4.56 (1 H, m ), 6.30 - 6.55 (4 H, m ), 6.64 - 7.30 (5 H, m ), 8.05 (1 H, s ).

### [0382]:

#### Working Example 360

##### (Production of compound 360 )

1 - It melted [4 - (2 - {5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenylamino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl } ethyl ) piperidine -1 -yl ] ethanone (0.31 g ) in toluene (6 ml ), 5 hours it agitatedwith 70 deg C triethylamine (0.15 ml ) and including ethyl isocyanate (0.1 g ).

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ), crystallization did from ether , N- {8 - [2 - (4 -acetyl -1 -piperazinyl ) ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl } -N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ]-N'\*ethyl urea it acquired (compound 360 ) (0.215 g ) as colorless crystal .

|                                                        |         |
|--------------------------------------------------------|---------|
| mp156-157°C                                            |         |
| mp156- 157*                                            |         |
| 元素分析値 C31H38ClN7O <sub>3</sub> として                     |         |
| elemental analysis values C31 H38ClN7O<SB>3</SB> doing |         |
| Calcd. : C, 62.88 ;H, 6.47 ;N                          | 16.56.  |
| Calcd.:C, 62.88;H, 6.47;N                              | 16.56 . |
| Found : C, 62.60 ;H, 6.65 ;N,                          | 16.32.  |
| Found:C, 62.60;H, 6.65;N,                              | 16.32 . |

H, s), 2.35-2.60(6H, m), 2.42(3H, s), 3.10-3.60(8H, m), 3.75-3.95(1H, m), 4.20(1H, t, J=5.7Hz), 5.74-5.88(1H, m), 6.70-7.00(5H, m), 7.10-7.40(3H, m), 8.02 and 8.03(total 1H, each s).

## 【0383】

## 実施例 361

## (化合物 361 の製造)

1-[4-(2-{5-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニルアミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル}エチル)ピペラジン-1-イル]エタノン(0.16g)及び無水こはく酸(0.1g)をトルエン(5ml)に溶解、30 時間加熱還流した。

反応液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%濃アンモニア水含有メチルアルコール=10:1~4:1)で精製して、N-{8-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-4-オキソ酪酸(化合物 361)(0.108g)を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.75-2.10(2H, m), 2.08(3H, s), 2.20-2.80(6H, m), 2.41(3H, s), 3.20-3.60(6H, m), 3.70-4.05(6H, m), 5.75-5.95(1H, m), 6.70-7.40(8H, m), 8.15(1H, s).

## 【0384】

## 実施例 362

## (化合物 362 の製造)

4-[3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]メタンスルホニルアミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]プロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.42g)をテトラヒドロフラン(8ml)に溶解、1M-ボラン-THF 溶液(9ml)を滴下、5 時間加熱還流した。

ついで、65 deg C に保ち濃塩酸(0.9ml)を滴下、45 分攪拌した。

反応液を冷却、飽和炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とした後、無水酢酸(0.2ml)を加え室温下に 1 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及びを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-

H, s), 2.35-2.60(6H, m), 2.42(3H, s), 3.10-3.60(8H, m), 3.75-3.95(1H, m), 4.20(1H, t, J=5.7Hz), 5.74-5.88(1H, m), 6.70-7.00(5H, m), 7.10-7.40(3H, m), 8.02 and 8.03(total 1H, each s).

## [0383]

## Working Example 361

## (Production of compound 361 )

1 - [ 4 - ( 2 - { 5 - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenylamino ] - 2 - methyl - 6,7 - dihydro - 5H - pyrido [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 8 - yl } ethyl ) piperazine - 1 - yl ] ethanone ( 0.16 g ) and it melted succinic anhydride ( 0.1 g ) in toluene ( 5 ml ), 30hour heating and refluxing did.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (dichloromethane :10%concentrated ammonia water content methyl alcohol =10:1~4 : 1 ), N- { 8 - [ 2 - ( 4 - acetyl - 1 - piperazinyl ) ethyl ] - 2 - methyl - 5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 5 - yl } - N - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 4 - oxo butanoic acid it acquired (compound 361 ) (0.108 g ) as the light brown amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.75 - 2.10 (2 H, m), 2.08 (3 H, s), 2.20 - 2.80 (6 H, m), 2.41 (3 H, s), 3.20 - 3.60 (6 H, m), 3.70 - 4.05 (6 H, m), 5.75 - 5.95 (1 H, m), 6.70 - 7.40 (8 H, m), 8.15 (1 H, s).

## [0384]

## Working Example 362

## (Production of compound 362 )

4 - It melted [ 3 - [ 5 - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] methane sulfonyl amino ] - 2 - methyl - 6,7 - dihydro - 5H - pyrido [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 8 - yl ] propyl ] piperazine - 1 - carboxylic acid t - butyl ester ( 0.42 g ) in tetrahydrofuran ( 8 ml ), dripped 1 M-borane - THF solution ( 9 ml ), 5 hours heating and refluxing did.

Next, it maintained at 65 deg C and dripped concentrated hydrochloric acid ( 0.9 ml ), 45 minutesagitated.

It cooled reaction mixture , after making alkalinity with saturated sodium bicarbonate \*, 1 hour it agitated under room temperature including acetic anhydride ( 0.2 ml ).

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate ), N- { 8 -

{8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]メタシスルホニアミド(化合物 362)(0.263g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55-1.80(4H, m), 2.00-2.20(2H, m), 2.09(3H, s), 2.22-2.50(4H, m), 2.44(3H, s), 3.01(3H, s), 3.10-3.75(8H, m), 5.42(1H, t, J=6.0Hz), 6.75-7.40(8H, m), 8.23(1H, s).

### [0385]

#### 実施例 363

##### (化合物 363 の製造)

1-[4-(3-{5-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニルアミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル}プロピル)ピペラジン-1-イル]エタノン(0.26g)をトルエン(6ml)に溶解、プロピオン酸無水物(0.2g)を加え、16 時間加熱還流した。

酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=4:1)で精製して、N-{8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]プロパンアミド(化合物 363)(0.21g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10(3H, t, J=7.5Hz), 1.60-2.45(2H, m), 2.09(3H, s), 3.05-3.22(1H, m), 3.30-3.70(7H, m), 5.85-5.98(1H, m), 6.60-7.40(8H, m), 7.96(1H, s).

### [0386]

#### 実施例 364

##### (化合物 364 の製造)

1-[4-(3-{5-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニルアミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル}プロピル)ピペラジン-1-イル]エタノン(0.26g)をトルエン(10ml)に溶解、グルタル酸無水物(0.2g)を加え、16 時間加熱還流した。

酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%濃アンモニア水含有メチルアルコール=10:1~4:1)で精製して、5-[{8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン

[3 - (4 -acetyl -1- piperazinyl ) propyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl } -N- it acquired [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] methane sulfonamide (compound 362 ) (0.263 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.55 - 1.80 (4 H, m ), 2.00 - 2.20 (2 H, m ), 2.09 (3 H, s ), 2.22 - 2.50 (4 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 3.01 (3 H, s ), 3.10 - 3.75 (8 H, m ), 5.42 (1 H, t, J=6.0Hz ), 6.75 - 7.40 (8 H, m ), 8.23 (1 H, s ).

### [0385]

#### Working Example 363

##### (Production of compound 363 )

1 - It melted [4 - (3 - {5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenylamino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl } propyl ) piperazine -1- yl ] ethanone (0.26 g ) in toluene (6 ml ), 16 hour heating and refluxing it didincluding propanoic acid anhydride (0.2 g ).

You washed extraction and organic layer with saturated saline including the ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ] (ethylacetate :methyl alcohol =4 : 1 ), N- {8 - [3 - (4 -acetyl -1- piperazinyl ) propyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl } -N- it acquired [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] propane amide (compound 363 ) (0.21 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.10 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.60 - 2.45 (2 H, m ), 2.09 (3 H, s ), 3.05 - 3.22 (1 H, m ), 3.30 -3.70 (7 H, m ), 5.85 - 5.98 (1 H, m ), 6.60 - 7.40 (8 H, m ), 7.96 (1 H, s ).

### [0386]

#### Working Example 364

##### (Production of compound 364 )

1 - It melted [4 - (3 - {5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenylamino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl } propyl ) piperazine -1- yl ] ethanone (0.26 g ) in toluene (10 ml ), 16 hour heating and refluxing it didincluding glutaric acid anhydride (0.2 g ).

You washed extraction and organic layer with saturated saline including the ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ] (dichloromethane :10%concentrated ammonia water content methyl alcohol =10:1~4 : 1 ), 5- [{8 - [3 - (4 -acetyl -1- piperazinyl ) propyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido

-5-イル}-3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-5-オキソ吉草酸(化合物 364)(0.21g)を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-2.55(14H, m), 2.09(3H, s), 2.43(3H, s), 3.10-3.35(1H, m), 3.36-4.00(9H, m), 5.75-5.90(1H, m), 6.60-7.40(8H, m), 8.09(1H, s).

### 【0387】

#### 実施例 365

##### (化合物 365 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オノン(0.258g)、3-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-スルホニル]フェニルアミン((0.556g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。ついで、メチルアルコール(2.5ml)及び酢酸(0.25g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で1時間搅拌した。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし、抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=19:1)で精製、酢酸エチル-エーテルより結晶化し

[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl } - 3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino } - 5 -oxo valeric acid it acquired (compound 364 ) (0.21 g ) as light brown amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.60 - 2.55 (14 H, m ), 2.09 (3 H, s ), 2.43 (3 H, s ), 3.10 - 3.35 (1 H, m ), 3.36 - 4.00 (9 H, m ), 5.75 - 5.90 (1 H, m ), 6.60 - 7.40 (8 H, m ), 8.09 (1 H, s ).

### 【0387】

#### Working Example 365

##### (Production of compound 365 )

2 -methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.258 g ), 3 - [4 - (3 -chlorophenyl ) piperazine -1- sulfonyl ] phenyl amine (0.556 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) 24hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ). Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g ) to under ice cooling methyl alcohol (25 ml ) and including acetic acid (0.25 g ), 1 hour it agitated with room temperature . It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water, extracted. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukromatogurafii ](ethylacetate :methyl alcohol =19:1 ), crystallization did from ethylacetate -ether , N- (3 - {[4 - (3 -chlorophenyl ) - 1 -piperazinyl ] sulfonyl } phenyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido it acquired[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 365 ) (0.051 g ) as colorless crystal . As mp237-239deg Clemental analysis values  
C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S\*0.25H<sub>2</sub>O  
Calcd.:C, 57.58;H, 5.11;N, 16.79. Found:C, 57.64;H, 5.09;N, 16.76.<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>+DMSO -d<sub>2</sub>O<sub>6</sub> );de 2.04 (3 H, s ), 3.00 - 3.35 (8 H, m ), 4.67 (2 H, s ), 6.65 - 6.90(4 H, m ), 7.10 - 7.55 (6 H, m ), 7.58 (1 H, s ), 7.79 (1 H, d, J=5.8Hz ). )

て、N-(3-{[4-(3-クロロフェニル)-1-ビペラジニル]スルホニル}フェニル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 365)(0.051g)を無色結晶として得た。mp237-239 deg C 元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S・0.25H<sub>2</sub>O として Calcd. : C, 57.58 ; H, 5.11 ; N, 16.79. Found : C, 57.64 ; H, 5.09 ; N, 16.76. <sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.04(3H, s), 3.00-3.35(8H, m), 4.67(2H, s), 6.65-6.90(4H, m), 7.10-7.55(6H, m), 7.58(1H, s), 7.79(1H, d, J=5.8 Hz.)

## 【0388】

## 実施例 366

## (化合物 366 の製造)

2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.18g)をトルエン(10ml)に溶解、3-フェノキシフェノール(0.21g)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.253g)及びトリブチルホスフィン(0.2ml)を加えた後、室温で3時間、更に100 deg C に加温、15時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル=1:1)で精製して、2,8-ジメチル-5-(3-フェノキシフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(化合物 366)(0.211g)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82-2.05(1H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.49(3H, s), 3.20(3H, s), 3.20-3.36(1H, m), 3.50-3.70(1H, m), 5.24(1H, t, J=3.5Hz), 6.60-6.76(3H, m), 7.00-7.40(6H, m)

## [0388]

## Working Example 366

## (Production of compound 366 )

2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it melted [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ol (0.18 g) in toluene (10 ml ), 3 -phenoxy phenol (0.21 g),1, 1' - (azo di carbonyl ) di piperidine (0.253 g) and after adding tributyl phosphine (0.2 ml ), 3 hours , furthermore it heated to 100 deg C with room temperature , 15 hours agitated.

In reaction mixture you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukomamatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1 ), 2and 8 -dimethyl -5- (3 -phenoxy phenoxy ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine (compound 366 ) (0.211 g) as colorless oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 1.82 - 2.05 (1 H, m), 2.20 - 2.30 (1 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.20 (3 H, s), 3.20 -3.36 (1 H, m), 3.50 - 3.70 (1 H, m), 5.24 (1 H, t, J=3.5Hz ), 6.60 - 6.76 (3 H, m), 7.00 - 7.40 (6 H, m),

H, m), 7.93(1H, s).

**【0389】**

**実施例 367**

**(化合物 367 の製造)**

2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリミジン-5-オール(0.33g)をトルエン(20ml)に溶解、1,1'-(アゾジカルボニル)ジペリジン(0.51g)及びトリブチルホスフィン(0.4ml)を加えた後、室温で1時間、更に100 deg Cに加温、15時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、エーテルより結晶化して、2-メチル-5-(3-フェノキシフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリミジン[2,3-d]ピリミジン(化合物 367)(0.48g)を無色結晶として得た。

7.93(1 H, s ).

**【0389】**

**Working Example 367**

**(Production of compound 367 )**

2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it melted [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ol (0.33 g ) in toluene (20 ml ), 1, 1' - ( azo di carbonyl ) di piperidine (0.51 g ) and after adding tributyl phosphine (0.4 ml ), 1 hour , furthermore it heatedto 100 deg C with room temperature , 15 hours agitated.

In reaction mixture you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ] (ethylacetate ),crystallization did from ether , 2 -methyl -5- (3 -phenoxy phenoxy ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine (compound 367 ) (0.48 g ) as colorless crystal .

|                                            |         |
|--------------------------------------------|---------|
| mp164 – 165°C                              |         |
| mp164- 165*                                |         |
| 元素分析値 C20H19N3O2 として                       |         |
| elemental analysis values C20H19N3O2 doing |         |
| Calcd. : C, 72.05 ;H, 5.74 ;N              | 12.60.  |
| Calcd.:C, 72.05;H, 5.74;N                  | 12.60 . |
| Found : C, 71.85 ;H, 6.02 ;N,              | 12.58.  |
| Found:C, 71.85;H, 6.02;N,                  | 12.58 . |

3.8(1H, m), 2.57(3H, s), 3.34-3.72(2H, m), 5.28(1H, t, J=3.3Hz), 5.51(1H, brs), 6.58-6.78(3H, m), 7.00-7.40(6H, m), 8.03(1H, s).

3.8 (1 H, m ), 2.57 (3 H, s ), 3.34 - 3.72 (2 H, m ), 5.28 (1 H, t, J=3.3Hz ), 5.51 (1 H, brs ), 6.58 - 6.78 (3 H, m ), 7.00- 7.40 (6 H, m ), 8.03 (1 H, s ).

**【0390】**

**実施例 368**

**(化合物 368 の製造)**

4-[3-(5-ヒドロキシ-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.405g)をトルエン(12ml)に溶解、3-フェノキシフェノール(0.21g)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジペリジン(0.253g)及びトリブチルホスフィン(0.2ml)を加えた後、室

**【0390】**

**Working Example 368**

**(Production of compound 368 )**

4 - It melted [3 - (5 -hydroxy -2- methyl -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ) propyl ] piperazine -1- carboxylic acid t- butyl ester (0.405 g ) in toluene (12 ml ), 3 -phenoxy phenol (0.21 g ), 1, 1' - ( azo di carbonyl ) di piperidine (0.253 g ) and after adding tributyl phosphine (0.2 ml ), 3 hours , furthermoreit heated to 100 deg C with room

温で3時間、更に100 deg Cに加温、15時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した。

得られた全量をトルエン(2ml)及びトリフルオロ酢酸(2ml)に溶解、室温下に1時間攪拌した。

反応液を減圧下に濃縮、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=10:1)で精製して、2-メチル-8-[3-オキソ-3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5-(3-フェノキシフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリミジン(化合物 368)(0.203g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-2.02(1H, m), 2.20-2.40(1H, m), 2.46(3H, s), 2.72(2H, t, J=7.4Hz), 2.80-2.92(4H, m), 3.35-4.05(8H, m), 5.23(1H, t, J=3.2Hz), 6.60-6.76(3H, m), 7.00-7.42(5H, m), 7.96(1H, s).

### 【0391】

#### 実施例 369

##### (化合物 369 の製造)

2-メチル-8-[3-オキソ-3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5-(3-フェノキシフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリミジン(0.126g)をテトラヒドロフラン(6ml)に溶解、1M-ボラン-THF 溶液(5.4ml)を滴下、5 時間加熱還流した。

ついで、65 deg Cに保ち濃塩酸(0.5ml)を滴下、30 分攪拌した。

反応液を冷却、飽和炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とした後、無水酢酸(0.2ml)を加え室温下に2時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及びを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、エーテルより結晶化して、8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5-(3-フェノキシフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリミジン(化

temperature , 15 hours agitated.

In reaction mixture you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

toluene (2 ml ) and it melted total amount which it acquires in trifluoroacetic acid (2 ml ), 1 hour agitated under room temperature .

reaction mixture under vacuum refining concentration and residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :methyl alcohol =10:1 ), 2 -methyl -8- [3 -oxo -3 - (1 -piperazinyl ) propyl ] - 5 - (3 -phenoxy phenoxy ) - 5 , 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine (compound 368 ) (0.203 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub><sub><sup>1</sup></sub>);δ 1.80 - 2.02 (1 H, m ), 2.20 - 2.40 (1 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.72 (2 H, t, J=7.4Hz ), 2.80 - 2.92 (4 H, m ), 3.35 - 4.05 (8 H, m ), 5.23 (1 H, t, J=3.2Hz ), 6.60 - 6.76 (3 H, m ), 7.00 - 7.42 (5 H, m ), 7.96(1 H, s ).

### [0391]

#### Working Example 369

##### (Production of compound 369 )

2 -methyl -8- [3 -oxo -3 - (1 -piperazinyl ) propyl ] - 5 - (3 -phenoxy phenoxy ) - 5 , 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it melted [2 and 3 -d ] pyrimidine ) (0.126 g )in tetrahydrofuran (6 ml ), dripped 1 M-borane -THF solution (5.4 ml ), 5 hours heating and refluxing did.

Next, it maintained at 65 deg C and dripped concentrated hydrochloric acid (0.5 ml ), 30 minutesagitated.

It cooled reaction mixture , after making alkalinity with saturated sodium bicarbonate \* , 2 hours it agitated under room temperature including acetic anhydride (0.2 ml ).

It concentrated reaction mixture , in residue , it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate ), crystallization did from ether , 8 - [3 - (4 -acetyl -1 -piperazinyl ) propyl ] - 2 -methyl -5- (3 -phenoxy phenoxy ) - 5 , 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ]

合物 369)(0.055g)を無色結晶として得た。

pyrimidine (compound 369 ) (0.055 g ) as colorless crystal .

|                                                     |         |
|-----------------------------------------------------|---------|
| mp107-108°C                                         |         |
| mp107- 108*                                         |         |
| 元素分析値 C29H35N5O3 として                                |         |
| elemental analysis values C29H35N5O<SB>3</SB> doing |         |
| Calcd. : C, 69.44 ;H, 7.03 ;N                       | 13.96.  |
| Calcd.:C, 69.44;H, 7.03;N                           | 13.96 . |
| Found : C, 69.37 ;H, 7.08 ;N,                       | 14.14.  |
| Found:C, 69.37;H, 7.08;N,                           | 14.14 . |

H, s), 2.20-2.50(7H, m), 2.45(3H, s), 3.20-3.80(8H, m), 5.22(1H, t, J=3.2Hz), 6.60-6.80(3H, m), 7.00-7.40(6H, m), 7.93(1H, s).

H, s) , 2.20-2.50 ( 7 H, m ), 2.45 ( 3 H, s ), 3.20 - 3.80 ( 8 H, m ), 5.22 ( 1 H, t, J=3.2Hz ), 6.60 - 6.80 ( 3 H, m ), 7.00 -7.40 ( 6 H, m ), 7.93 ( 1 H, s ).

### [0392]

#### 実施例 370

##### (化合物 370 の製造)

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.15g)、4-(3-アミノベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル(0.491g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に40時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(10ml)及び酢酸(0.18g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.1g)を加えた後、室温で3時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製して、エチル 4-( {3-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ}フェニル)スルホニル)-1-ピペラジンカルボキシレート(化合物 370)(0.138g)を無色アモルファスとして得た。

### [0392]

#### Working Example 370

##### (Production of compound 370 )

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.15 g ), 4 - (3 -amino benzene sulfonyl ) piperazine -1- carboxylic acid ethyl ester (0.491 g ) and in the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.02 g ) 40 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.1 g ) to under ice cooling methyl alcohol (10 ml ) and including acetic acid (0.18 g ), 3 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate , extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2 ), it acquired ethyl 4- ( {3 - (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidropirimido ] -5 H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amino } phenyl ) sulfonyl ) -1- piperazine carboxylate (compound 370 ) (0.138 g ) as colorless amorphous .

### 元素分析値

### C27H31ClN4O4S·0.5H2O として

|                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| elemental analysis values | C27H31ClN4O4S*0.5H2O doing |
| Calcd. : C                | 58.74 ;H, 5.84 ;N, 10.15.  |
| Calcd.:C                  | 58.74 ; H, 5.84;N, 10.15.  |
| Found : C,                | 59.02 ;H, 5.94 ;N, 10.26.  |
| Found:C,                  | 59.02 ; H, 5.94;N, 10.26.  |

0-2.25(4H, m), 2.50(3H, s), 2.80-3.00(4H, m), 3.14(3H, s), 3.20-3.38(1H, m), 3.40-3.60(4H, m), 3.60-3.80(1H, m), 4.10(2H, q, J=7.4Hz), 4.25(1H, d, J=6.6Hz), 4.60-4.80(1H, m), 6.62-6.80(2H, m), 7.01(1H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.32(1H, m), 7.98(1H, s).

### 【0393】

#### 実施例 371

##### (化合物 371 の製造)

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.956g)、4-(3-アミノベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(2g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.1g)にトルエン(50ml)を加え脱水下に40時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(50ml)及び酢酸(0.9g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.09g)を加えた後、室温で5時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、ベンジル 4-({3-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ}フェニル)スルホニル)-1-ピペラジンカルボキシレート(化合物 371)(0.216g)を無色アモルファスとして得た。

0 - 2.25 (4 H, m ), 2.50 (3 H, s ), 2.80 - 3.00 (4 H, m' ), 3.14 (3 H, s ), 3.20 - 3.38 (1 H, m ), 3.40 -3.60 (4 H, m ), 3.60 - 3.80 (1 H, m ), 4.10 (2 H, q, J=7.4Hz ), 4.25 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.60 - 4.80 (1 H, m ), 6.62 - 6.80(2 H, m ), 7.01 (1 H, d, J=8.2Hz ), 7.20 - 7.32 (1 H, m ), 7.98 (1 H, s ).

### [0393]

#### Working Example 371

##### (Production of compound 371 )

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.956 g ), 4 - (3 -amino benzene sulfonyl ) piperazine -1- carboxylic acid benzyl ester (2 g ) and in the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.1 g ) 40 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (50 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.0.9 g ) to under ice cooling methyl alcohol (50 ml ) andincluding acetic acid (0.9 g ), 5 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate , extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2 ), crystallization did from ethylacetate -ether , it acquired benzyl 4- ({3 - (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] - 5 H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amino } phenyl ) sulfonyl ) -1- piperazine carboxylate (compound 371 ) (0.216 g )as colorless amorphous .

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| 元素分析値                     | C23H32N6O4S·0.75H2O として   |
| elemental analysis values | C23H32N6O4S*0.75H2O doing |

|            |                           |
|------------|---------------------------|
| Calcd. : C | 55.02 ;H, 6.72 ;N, 16.74. |
| Calcd.:C   | 55.02 ; H, 6.72;N, 16.74. |
| Found : C, | 55.19 ;H, 6.77 ;N, 16.64. |
| Found:C,   | 55.19 ; H, 6.77;N, 16.64. |

H, s), 2.80-3.05(4H, m), 3.14(3H, s), 3.20-3.40(1H, m), 3.42-3.80(5H, m), 4.24(1H, d, J=6.2Hz), 4.60-4.80(1H, m), 5.09(2H, s), 6.62-6.82(2H, m), 6.99(1H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.40(6H, m), 7.98(1H, s).

#### 【0394】

##### 実施例 372

###### (化合物 372 の製造)

N- {[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]スルホニル-2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-アミン(0.3g)をメチルアルコール(50ml)に溶解、10%パラジウム炭素(含水)(0.15g)を加え、水素気流下、室温で 16 時間攪拌した。触媒をろ去、ろ液を減圧下に乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(酢酸エチル)、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、2,9-ジメチル-N-{3-[4-(フェニル-1-ピペラジニル)スルホニル]フェニル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-アミン(化合物 372)(0.1g)を無色結晶として得た。mp178-180 deg C 元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S として Calcd. : C, 63.39 ;H, 6.55 ;N, 17.06. Found : C, 63.15 ;H, 6.56;N, 16.86. <sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85-2.25(4H, m), 2.46(3H, s), 3.00-3.80(10H, m), 3.14(3H, s), 4.24(1H, d, J=6.6Hz), 4.60-4.80(1H, m), 6.65-6.96(6H, m), 7.07(1H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.40(3H, m), 8.00(1H, s).}

#### 【0395】

##### 実施例 373

###### (化合物 373 の製造)

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.382g)、1-(3-クロロフェニル)-4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン(0.72g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に 24 時間加熱還流した。

H, s), 2.80-3.05 (4 H, m ), 3.14 (3 H, s ), 3.20 - 3.40 (1 H, m ), 3.42 - 3.80 (5 H, m ), 4.24 (1 H, d, J=6.2Hz ), 4.60 -4.80 (1 H, m ), 5.09 (2 H, s ), 6.62 - 6.82 (2 H, m ), 6.99 (1 H, d, J=8.2Hz ), 7.20 - 7.40 (6 H, m ), 7.98 (1 H, s ).

#### 【0394】

##### Working Example 372

###### (Production of compound 372 )

N- {[4 - (3 -chlorophenyl ) - 1 -piperazinyl ] sulfonyl -2, 9-dimethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] -azepine -5-amine it melted (0.3 g ) in methyl alcohol (50 ml ), under the hydrogen stream , 16 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon (containing water ) (0.15 g ). catalyst removal by filtration , filtrate dry solid was done under vacuum . With [shirikagerukaramukuromatogurafii ] refining (ethylacetate ), crystallization doing residue from ethylacetate -ether , 2and 9 -dimethyl -N- {3 - [4 - (phenyl -1 - piperazinyl ) sulfonyl ] phenyl } - 6, 7, 8 and 9 -tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] -azepine -5-amine it acquired (compound 372 )(0.1 g ) as colorless crystal . As mp178-180deg Celemental analysis values C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S Calcd.:C, 63.39;H, 6.55;N, 17.06. Found:C, 63.15;H, 6.56;N, 16.86.<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.85 - 2.25 (4 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.00 - 3.80 (10 H, m ), 3.14(3 H, s ), 4.24 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.60 - 4.80 (1 H, m ), 6.65 - 6.96 (6 H, m ), 7.07 (1 H, d, J=8.2Hz ), 7.20 - 7.40 (3 H, m ), 8.00 (1 H, s ). }

#### 【0395】

##### Working Example 373

###### (Production of compound 373 )

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrarahidropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.382 g ), 1 - (3 -chlorophenyl ) - 4 - (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine (0.72 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) 24 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ).

ついで、メチルアルコール(25ml)及び酢酸(0.36g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で3時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、N-(3-{[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}フェニル)-2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-アミン(化合物373)(0.51g)を無色結晶として得た。

mp169-170°C

mp169-170\*

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S·H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S·H<sub>2</sub>O doing

Calcd. : C, 57.29 ;H, 6.10 ;N, 15.42.

Calcd.:C, 57.29;H, 6.10;N, 15.42.

Found : C, 57.30 ;H, 6.03 ;N, 15.38.

Found:C, 57.30;H, 6.03;N, 15.38.

H, s), 2.90-3.48(9H, m), 3.14(3H, s), 3.60-3.80(1H, m), 4.29(1H, d, J=6.4Hz), 4.60-4.80(1H, m), 6.65-6.90(5H, m), 7.00-7.36(3H, m), 7.98(1H, s).

### 【0396】

#### 実施例 374

##### (化合物374の製造)

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.191g)、3-アミノ-N-フェニルベンゼンスルホニアミド(0.275g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.03g)にトルエン(12ml)を加え、脱水下に14時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(12ml)及び酢酸(0.32g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.12g)を加えた後、室温で1時間攪拌した。

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g ) to under ice cooling methyl alcohol (25 ml ) and including acetic acid (0.36 g ), 3 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate , extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ),crystallization did from ethylacetate -ether , N-(3 - {[4 - (3 - chlorophenyl ) - 1 - piperazinyl ] sulfonyl } phenyl ) - 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H-[pirimido ] [4 and 5 -b ]-azepine -5-amine it acquired (compound 373 ) (0.51 g ) as colorless crystal .

H, s), 2.90-3.48 (9 H, m), 3.14 (3 H, s), 3.60 - 3.80 (1 H, m), 4.29 (1 H, d, J=6.4Hz), 4.60 - 4.80 (1 H, m), 6.65 -6.90 (5 H, m), 7.00 - 7.36 (3 H, m), 7.98 (1 H, s).

### [0396]

#### Working Example 374

##### (Production of compound 374 )

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.191 g ), 3 -amino -N-[fenirubenzennsuruhonamido ] (0.275 g ) and 14 hour heating and refluxing it made p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.03 g ) under dehydration including toluene (12 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.12 g ) to under ice cooling methyl alcohol (12 ml ) and including acetic acid (0.32 g ), 1 hour it agitated with room

ム(0.12g)を加えた後、室温で1時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及びを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)して、3-[2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-イル]アミノ]-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(化合物374)(0.09g)を無色アモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S·0.75H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S\*0.75H<sub>2</sub>O doing

Calcd. : C, 60.46 ;H, 6.11 ;N, 16.02.

Calcd.:C, 60.46;H, 6.11;N, 16.02.

Found : C, 60.72 ;H, 6.11 ;N, 15.99.

Found:C, 60.72;H, 6.11;N, 15.99.

H, s), 3.00-3.80(10H, m), 3.14(3H, s), 4.24(1 H, d, J=6.6Hz), 4.60-4.80(1H, m), 6.65-6.96(5 H, m), 7.07(1H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.40(3H, m), 8.00(1H, s).

【0397】

実施例 375

(化合物375の製造)

ベンジル-4-(3-[2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-イル]アミノ)フェニルスルホニル)-1-ピペラジンカルボキシレート(0.257g)をメチルアルコール(20ml)に溶解、10%パラジウム炭素(含水)(0.15g)を加え、水素気流下、室温で1時間攪拌した。触媒をろ去、ろ液を減圧下に乾固した。残渣を酢酸エチル(20ml)に溶解、トリエチルアミン(0.2ml)を加えた後、塩化ベンゼンスルホニル(0.09ml)を加え1時間室温下に攪拌した。反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)して、2,9-ジメチル-N-(3-{[4-(フェニルスルホニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミ

temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, residue refining (hexane :ethylacetate =1:2 ) with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - it acquired [2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] -azepine -5-yl ] amino ]-N- [fenirubenzensuruhonamido ] (compound 374 ) (0.09 g ) as colorless amorphous .

【0397】

Working Example 375

(Production of compound 375 )

It melted (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] -5 H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amino }phenyl ) sulfonyl ) -1- piperazine carboxylate (0.257 g ) in methyl alcohol (20 ml ), under hydrogen stream , 1 hour itagitated with room temperature including 10% palladium-carbon (containing water ) (0.15 g ). catalyst removal by filtration , filtrate dry solid was done under vacuum . It melted residue in ethylacetate (20 ml ), after adding triethylamine (0.2 ml ), itagitated under 1 hour room temperature including benzenesulfonyl chloride jp11 (0.09 ml ). In reaction mixture it made alkalinity with saturated sodium bicarbonate \* water including thewater, extracted. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Under vacuum , it concentrated, residue refining (ethylacetate :hexane =1:1 ) with basic [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 and 9 -dimethyl -N- (3 - {[4 - (phenyl sulfonyl ) - 1 -piperazinyl ] sulfonyl }

ド[4,5-b]-アゼピン-5-アミン(化合物 375)(0.178g)を無色アモルファスとして得た。

phenyl ) - 6, 7, 8 and 9 -tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] -azepine -5-amine it acquired(compound 375 ) (0.178 g ) as colorless amorphous . 3 - benzyl 4-

元素分析値 C26H32N6O4S2·0.4H2O として

elemental analysis values C26H32N6O4S2\*0.4H2O doing

Calcd. : C, 55.38 ;H, 5.86 ;N, 14.90.

Calcd.:C, 55.38;H, 5.86;N, 14.90.

Found : C, 55.37 ;H, 5.92 ;N, 15.00.

Found:C, 55.37;H, 5.92;N, 15.00.

H, s), 2.90-3.20(4H, m), 3.20-3.40(1H, m), 3.55-3.75(1H, m), 4.27(1H, d, J=6.2Hz), 4.60-4.75(1H, m), 6.65-6.80(2H, m), 6.98(1H, d, J=8.0Hz), 7.27(1H, t, J=8.0Hz), 7.50-7.80(5H, m), 8.00(1H, s).

H, s), 2.90-3.20 (4 H, m ), 3.20 - 3.40 (1 H, m ), 3.55 - 3.75 (1 H, m ), 4.27 (1 H, d, J=6.2Hz ), 4.60 - 4.75 (1 H, m ), 6.65 - 6.80 (2 H, m ), 6.98 (1 H, d, J=8.0Hz ), 7.27 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.50 - 7.80 (5 H, m ), 8.00 (1 H, s ).

### 【0398】

#### 実施例 376

##### (化合物 376 の製造)

ベンジル 4-( {3-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミノ}フェニル)スルホニル)-1-ピペラジンカルボキシレート(0.257g)をメチルアルコール(20ml)に溶解、10%パラジウム炭素(含水)(0.15g)を加え、水素気流下、室温で 1 時間攪拌した。

残渣を酢酸エチル(20ml)に溶解、トリエチルアミン(0.2ml)を加えた後、塩化ベンゾイル(0.1g)を加え室温下に 2 時間攪拌した。

反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(酢酸エチル~酢酸エチル:メチルアルコール=10:1)して、N-{3-[4-(ベンゾイル-1-ピペラジニル)スルホニル]フェニル}-2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-アミン(化合物 376)(0.134g)を無色アモルファスとして得た。

### [0398]

#### Working Example 376

##### (Production of compound 376 )

It melted benzyl 4- ( {3 - (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9 -[tetrahydoropirimido ] - 5 H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -yl ) amino } phenyl ) sulfonyl ) -1- piperazine carboxylate (0.257 g ) in methyl alcohol (20 ml ), under hydrogen stream , 1 hour it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon (containing water ) (0.15 g ).

It melted residue in ethylacetate (20 ml ), after adding triethylamine (0.2 ml ), 2 hours it agitated under room temperature including benzoyl chloride (0.1 g ).

In reaction mixture it made alkalinity with saturated sodium bicarbonate \* water including thewater, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, residue refining (ethylacetate ~ethylacetate :methyl alcohol =10:1 ) with [shirikagerukaramukomatogurafii ],N- {3 - [4 - (benzoyl -1 -piperazinyl ) sulfonyl ] phenyl } -2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] -azepine -5-amine it acquired (compound 376 ) (0.134 g ) as colorless amorphous .

元素分析値 C27H32N6O3S·0.5H2O として

elemental analysis values C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<SB>3</SB> S\*0.5H<sub>2</sub>O doing

Calcd. : C, 61.23 ;H, 6.28 ;N, 15.87.

Calcd.:C, 61.23;H, 6.28;N, 15.87.

Found : C, 61.33 ;H, 6.51 ;N, 15.62.

Found:C, 61.33;H, 6.51;N, 15.62.

H, s), 2.80-3.15(4H, m), 3.14(3H, s), 3.20-3.40(1H, m), 3.40-4.00(5H, m), 4.25(1H, d, J=6.4Hz), 4.60-4.80(1H, m), 6.68(1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 6.80(1H, t, J=8.2Hz), 7.00(1H, d, J=8.2Hz), 7.28(1H, t, J=8.2Hz), 7.30-7.50(5H, m), 7.99(1H, s).

### 【0399】

#### 実施例 377

##### (化合物 377 の製造)

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.382g)、(3-モルホリン-4-スルホニル)フェニルアミン(0.505g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に 24 時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(25ml)及び酢酸(0.36g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で 3 時間搅拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及びを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(酢酸エチル~酢酸エチル:メチルアルコール=10:1)して、2,9-ジメチル-N-[3-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-アミン(化合物 377)(0.5g)を淡黄色アモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S·1.25H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<SB>3</SB> S\*1.25H<sub>2</sub>O doing

Calcd. : C, 54.59 ;H, 6.76 ;N, 15.92.

H, s), 2.80-3.15 (4 H, m ), 3.14 (3 H, s ), 3.20 - 3.40 (1 H, m ), 3.40 - 4.00 (5 H, m ), 4.25 (1 H, d, J=6.4Hz ), 4.60 -4.80 (1 H, m ), 6.68 (1 H, dd, J=2.0, 8.2Hz ), 6.80 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.00 (1 H, d, J=8.2Hz ), 7.28 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.30 - 7.50 (5 H, m ), 7.99 (1 H, s ).

### [0399]

#### Working Example 377

##### (Production of compound 377 )

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.382 g ), (3 -morpholine -4- sulfonyl ) phenyl amine (0.505 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g )24 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g ) to under ice cooling methyl alcohol (25 ml ) and including acetic acid (0.36 g ), 3 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, residue refining (ethylacetate ~ethylacetate :methyl alcohol =10:1 ) with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ], 2and 9 -dimethyl -N- [3 - (4 -morpholinyl sulfonyl ) phenyl ] - 6, 7, 8 and 9 -tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] -azepine -5-amine it acquired (compound 377 )(0.5 g ) as pale yellow amorphous .

Calcd.:C, 54.59;H, 6.76;N, 15.92.

Found : C, 54.60 ;H, 6.74 ;N, 16.11.

Found:C, 54.60;H, 6.74;N, 16.11.

H, s), 2.86(4H, t, J=4.7Hz), 3.14(3H, s), 3.20 -3.38(1H, m), 3.54-3.80(5H, m), 4.28(1H, d, J =6.6Hz), 4.62-4.80(1H, m), 6.64-6.80(2H, m), 7.03(1H, d, J=8.0Hz), 7.28(1H,t, J=8.0Hz), 7.98(1H, s).

#### 【0400】

#### 実施例 378

##### (化合物 378 の製造)

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.191g)、1-(3-アミノベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(0.35g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.02g)にトルエン(10ml)を加え脱水下に24時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(10ml)及び酢酸(0.16g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.10g)を加えた後、室温で1時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及びを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(酢酸エチル)、酢酸エチル-エーテルより結晶化して、エチル 1-[{3-[2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]-アゼピン-5-イル)アミノ]フェニル}スルホニル]-ピペリジンカルボキシレート(化合物 378)(0.13g)を無色結晶として得た。

mp128-129°C

mp128- 129\*

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S·1.75H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S\*1.75H<sub>2</sub>O doing

Calcd. : C, 55.53 ;H, 7.09 ;N, 13.49.

H, s), 2.86 (4 H, t, J=4.7Hz), 3.14 (3 H, s), 3.20 - 3.38 (1 H, m), 3.54 - 3.80 (5 H, m), 4.28 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.62 - 4.80 (1 H, m), 6.64 - 6.80 (2 H, m), 7.03 (1 H, d, J=8.0Hz), 7.28 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.98 (1 H, s).

#### [0400]

#### Working Example 378

##### (Production of compound 378 )

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydropyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.191 g ), 1 - (3 -amino benzene sulfonyl ) -piperidine -4- carboxylic acid ethyl ester (0.35 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.02 g ) 24 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (10 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.10 g ) to under ice cooling methyl alcohol (10 ml ) and including acetic acid (0.16 g ), 1 hour it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] refining (ethylacetate ), crystallization did residue from ethylacetate -ether , ethyl 1- ({3 - [ (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pyrimido ] [4 and 5 -b ] -azepine -5-yl ) amino ] phenyl } sulfonyl ) -piperidine carboxylate it acquired (compound 378 )(0.13 g ) as colorless crystal .

Calcd.:C, 55.53;H, 7.09;N, 13.49.

Found : C, 55.57 ;H, 7.09 ;N, 14.13.

Found:C, 55.57;H, 7.09;N, 14.13.

0-2.40(1H, m), 2.48(3H, s), 3.14(3H, s), 3.2  
-0-3.80(4H, m), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 4.27(1  
H, d,J=6.6Hz), 4.62-4.80(1H, m), 6.65-6.76(2  
H, m), 7.23(1H, d, J=8.0Hz), 7.20-7.32(1H,  
m), 7.95(1H, s).

#### [0401]

#### 実施例 379

#### (化合物 379 の製造)

2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,  
5-b]アゼピン-5-オン(0.51g)、4-クロロフェノキシ  
フェニルアミン(0.66g)及び p-トルエンスルホン酸  
一水和物(0.57g)にトルエン(10ml)を加え脱水下  
に 16 時間加熱還流した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加  
え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし  
た。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム  
で乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製  
し、ヘキサン-酢酸エチルより結晶化して、4-(4-  
クロロフェノキシ)-N-(2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-  
テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデ  
ン)アニリン(0.42g)を無色結晶として得た。

本品(0.217g)をメチルアルコール(10ml)及び酢  
酸(0.1g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナ  
-トリウム(0.07g)を加えた後、室温で5時間攪拌し  
た。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチル及び水を加  
え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし  
た。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム  
で乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー(酢酸エチル)で精製して、N-[4-(4-  
クロロフェノキシ)フェニル]-2-エチル-9-メチル-6,7,  
8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-ア  
ミン(化合物 379)(0.078g)を黄色アモルファスとし  
て得た。

元素分析値 C23H25ClN4O・0.25H2O として

0 - 2.40 (11 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 3.14 (3 H, s ), 3.20 - 3.80 (4  
H, m ), 4.12 (2 H, q, J=7.0Hz ), 4.27 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.62-  
4.80 (1 H, m ), 6.65 - 6.76 (2 H, m ), 7.23 (1 H, d, J=8.0Hz ),  
7.20 - 7.32 (1 H, m ), 7.95 (1 H, s ).

#### [0401]

#### Working Example 379

#### (Production of compound 379 )

2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidropirimido ] [4 and 5  
-b ] azepine -5-on (0.51 g ), 4 -chlorophenoxy phenyl amine  
(0.66 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate  
(0.57 g ) 16 hour heating and refluxing it did under  
dehydration including toluene (10 ml ).

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity  
with the saturated sodium bicarbonate \* water including  
ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with  
sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate  
=1:1 ),crystallization did from hexane -ethylacetate , 4 - (4-  
-chlorophenoxy ) -N- it acquired (2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8,  
9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine  
-5-ylidene ) aniline (0.42 g ) as colorless crystal .

This item (0.217 g ) after adding cyano tri hydro boric acid  
sodium (0.07 g ) to under ice cooling methyl alcohol (10 ml )  
and including acetic acid (0.1 g ), 5 hours was agitated with  
room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity  
with the saturated sodium bicarbonate \* water including  
ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with  
sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ),N- [4 - (4-  
-chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8,  
9-tetrahydro -5H- it acquired [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine  
-5-amine (compound 379 ) (0.078 g ) as the yellow  
amorphous .

elemental analysis values C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O\*0.25H<sub>2</sub>O doing

Calcd. : C, 66.82 ;H, 6.22 ;N, 13.55.

Calcd.:C, 66.82;H, 6.22;N, 13.55.

Found : C, 66.94 ;H, 6.15 ;N, 13.48.

Found:C, 66.94;H, 6.15;N, 13.48.

5-2.20(4H, m), 2.77(2H, q, J=8.0Hz), 3.13(3H, s), 3.20-3.35(1H, m), 3.50-3.70(1H, m), 3.97(1H,d, J=6.6Hz), 4.55-4.70(1H, m), 6.17(1H, t, J=2.2Hz), 6.30(2H, d, J=8.0Hz), 6.85(1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.95-7.25(4H, m), 8.09(1H, s).

#### 【0402】

#### 実施例 380

#### (化合物 380 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.18g)をメチルアルコール(6ml)、酢酸(0.32g)及び27%ホルマリン水溶液(0.2ml)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.12g)を加えた後、室温で16時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)精製、エーテルより結晶化して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物380)(0.087g)を無色結晶として得た。

5 - 2.20 (4 H, m ), 2.77 (2 H, q, J=8.0Hz ), 3.13 (3 H, s ), 3.20 - 3.35 (1 H, m ), 3.50 - 3.70 (1 H, m ), 3.97(1 H, d, J=6.6Hz ), 4.55 - 4.70 (1 H, m ), 6.17 (1 H, t, J=2.2Hz ), 6.30 (2 H, d, J=8.0Hz ), 6.85 (1 H, dd, J=2.2, 8.0Hz ), 6.95 - 7.25 (4 H, m ), 8.09(1 H, s ).

#### [0402]

#### Working Example 380

#### (Production of compound 380 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (0.18 g ) after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.12 g )to under ice cooling methyl alcohol (6 ml ), acetic acid (0.32 g ) and including 27% formalin aqueous solution (0.2 ml ), 16hours was agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate , extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ] crystallization did residue from (hexane :ethylacetate =1:2 ) refining, and ether N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired[pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (compound 380 ) (0.087 g ) as colorless crystal .

mp142-143°C

mp142- 143\*

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O として

elemental analysis values C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O doing

|                               |         |
|-------------------------------|---------|
| Calcd. : C, 68.15 ;H, 6.43 ;N | 13.25.  |
| Calcd.:C, 68.15;H, 6.43;N     | 13.25 . |
| Found : C, 68.17 ;H, 6.72 ;N, | 13.20.  |
| Found:C, 68.17;H, 6.72;N,     | 13.20 . |

2-2.30(4H, m), 2.74(3H, s), 2.77(2H, q, J=7.5 Hz), 3.00-3.25(1H, m), 3.16(3H, s), 3.62-3.84 (1H,m), 5.04(1H, d, J=7.4Hz), 6.75(2H, d, J= 9.2Hz), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 6.93(2H, d, J= 9.2Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.93(1H, s).

#### 【0403】

#### 実施例 381

##### (化合物 381 の製造)

2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4, 5-b]アゼピン-5-オン(0.41g)、3-クロロフェノキシアニリン(0.6g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.05g)にトルエン(20ml)を加え脱水下に16時間加熱還流した。

ついで、メチルアルコール(20ml)及び酢酸(0.36 g)を加え氷冷下にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で3時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで(酢酸エチル)精製して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(化合物 381)(0.281g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30(3H, t, J= 8.0Hz), 1.85-2.20(4H, m), 2.77(2H, q, J=8.0Hz), 3.13(3H, s), 3.20-3.35(1H, m), 3.50-3.70(1 H, m), 3.97(1H,d, J=6.6Hz), 4.55-4.70(1H, m), 6.17(1H, t, J=2.2Hz), 6.30(2H, d, J=8.0Hz), 6.85(1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.95-7.25(4H, m), 8.09(1H, s).

#### 【0404】

#### 実施例 382

2 - 2.30 (4 H, m ), 2.74 (3 H, s ), 2.77 (2 H, q, J=7.5Hz ), 3.00 - 3.25 (1 H, m ), 3.16 (3 H, s ), 3.62 - 3.84(1 H, m ), 5.04 (1 H, d, J=7.4Hz ), 6.75 (2 H, d, J=9.2Hz ), 6.86 (2 H, d, J=8.8Hz ), 6.93 (2 H, d, J=9.2Hz ), 7.23 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.93 (1 H, s ).

#### [0403].

#### Working Example 381

##### (Production of compound 381 )

2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8, 9- [tetrorahidropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.41 g ), 3 -chlorophenoxy aniline (0.6 g ) and in p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.05 g ) 16 hour heating and refluxing it did under dehydration including toluene (20 ml ).

Next, after adding cyano tri hydro boric acid sodium (0.18 g ) to under ice cooling methyl alcohol (20 ml ) and including acetic acid (0.36 g ), 3 hours it agitated with room temperature .

It concentrated reaction mixture , in residue it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate , extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, (ethylacetate ) refined residue with the[shirikagerukaramukomatogurafii ], N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (compound 381 ) (0.281 g ) as the colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.30 (3 H, t, J=8.0Hz ), 1.85 - 2.20 (4 H, m ), 2.77 (2 H, q, J=8.0Hz ), 3.13 (3 H, s ), 3.20 - 3.35(1 H, m ), 3.50 - 3.70 (1 H, m ), 3.97 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.55 - 4.70 (1 H, m ), 6.17 (1 H, t, J=2.2Hz ), 6.30 (2 H, d, J=8.0Hz ), 6.85(1 H, dd, J=2.2, 8.0Hz ), 6.95 - 7.25 (4 H, m ), 8.09 (1 H, s ).

#### [0404]

#### Working Example 382

## (化合物 382 の製造)

8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(メチルチオ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(1.0g)と3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.9g)のトルエン溶液(15ml)にp-トルエンスルホン酸一水和物(55mg)を加え、22時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをエタノール(15ml)に溶かし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.36g)と酢酸(0.34ml)を順に加え、室温で80分、60degCで1時間攪拌した。

濃縮し、残さにテトラヒドロフラン(15ml)と無水コハク酸(0.86g)を加えて30分加熱還流した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈した。

1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(メチルチオ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物382)(1.1g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.83-1.94(1H,m), 2.00-2.11(1H,m), 2.47(3H,s), 3.32-3.46(2H,m), 3.78(1H,d,J=6.6Hz), 3.80(3H,s), 3.81(3H,s), 4.47-4.50(1H,m), 4.78(1H,d,J=15.3Hz), 4.88(1H,d,J=15.3Hz), 6.31(1H,t,J=2.1Hz), 6.34-6.37(1H,m), 6.41-6.47(3H,m), 6.90(1H,ddd,J=0.9Hz,2.4Hz,8.4Hz), 7.00(1H,t,J=2.1Hz), 7.03-7.07(1H,m), 7.14(1H,t,J=7.8Hz), 7.17(1H,d,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 7.95(1H,s).

## 【0405】

## 実施例 383

## (化合物 383 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.5g)のトルエン溶液(20ml)に2-(4-クロロフェニルチオ)アニリン(2.0g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(54mg)を加え、3.5日間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

## (Production of compound 382 )

8 - ( 2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 - ( methylthio ) - 7 and 8 -dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5 ( 6 H ) -on ( 1.0 g ) with 3 -22 hour heating and refluxing it made toluene solution ( 15 ml ) of ( 3 -chlorophenoxy ) aniline ( 1.9 g ) including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate ( 55 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, it melted residue in ethanol ( 15 m ), with room temperature 80minutes, 1 hour it agitated with 60 deg C sodium cyanoborohydride thorium ( 0.36 g ) with acetic acid ( 0.34 ml ) in addition to order.

It concentrated, 30 minute heating and refluxing it did in residue tetrahydrofuran ( 15 ml ) withincluding succinic anhydride ( 0.86 g ).

It concentrated, diluted with ethylacetate .

1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid , water, with saturated saline you washed in order, dried with the magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuroamatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:2 ).

It concentrated, N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - ( 2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 - ( methylthio ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 382 ) ( 1.1 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.83 - 1.94 (1 H, m ), 2.00 - 2.11 (1 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.32 - 3.46 (2 H, m ), 3.78 (1 H, d, J=6.6Hz ), 3.80 (3 H, s ), 3.81 (3 H, s ), 4.47 - 4.50 (1 H, m ), 4.78 (1 H, d, J=15.3Hz ), 4.88 (1 H, d, J=15.3Hz ), 6.31 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.34 - 6.37 (1 H, m ), 6.41 - 6.47 (3 H, m ), 6.90 (1 H, ddd, J=0.9Hz, 2.4Hz, 8.4Hz ), 7.00 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.03 - 7.07 (1 H, m ), 7.14 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.17 (1 H, d, J=8.1Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.95 (1 H, s ).

## [0405]

## Working Example 383

## (Production of compound 383 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5 ( 6 H ) -on 3.5 day heating and refluxing it made toluene solution ( 20 ml ) of ( 0.5 g ) 2 - ( 4 -chlorophenyl thio ) aniline ( 2.0 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate ( 54 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted

で抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮して残さに 5%水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(0.3g)を加え、60 deg C で 8 時間攪拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをエーテル-ヘキサンから再結晶して N-[2-(4-クロロフェニルチオ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 383)(150mg)を無色結晶として得た。

mp. 81-83 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.83-2.04(2H,m), 2.48(3H,s), 2.97-3.23(2H,m), 3.08(3H,s), 4.51-4.58(1H,m), 4.87(1H,d,J=6.9Hz), 6.76-6.85(2H,m), 6.89-6.96(2H,m), 7.11-7.18(2H,m), 7.31-7.39(1H,m), 7.50(1H,dd,J=1.8Hz,7.8Hz), 7.88(1H,s).

#### 【0406】

#### 実施例 384

##### (化合物 384 の製造)

8-(4-メキシベンジル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.5g)のトルエン溶液(20ml)に 2-(4-クロロフェニル)チオアニリン(1.2g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(34mg)を加え、8 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)に付した。

得られたオイルに5%水酸化ナトリウム水溶液(20ml)、テトラヒドロフラン(10ml)と亜鉛粉末(1.2g)を加え、60 deg C で 9 時間攪拌した。

with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukromatogurafii ] (ethylacetate ).

Concentrating, in residue 8 -hour it agitated with 60 deg C 5% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (0.3 g ).

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, recrystallization doing residue from ether -hexane , N- [2 - (4 -chlorophenyl thio ) phenyl ]- 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 383 ) (150 mg ) as colorless crystal .

mp.81-83deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.83 - 2.04 (2 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 2.97 - 3.23 (2 H, m ), 3.08 (3 H, s ), 4.51 -4.58 (1 H, m ), 4.87 (1 H, d, J=6.9Hz ), 6.76 - 6.85 (2 H, m ), 6.89 - 6.96 (2 H, m ), 7.11 - 7.18 (2 H, m ), 7.31- 7.39 (1 H, m ), 7.50 (1 H, dd, J=1.8Hz , 7.8Hz ), 7.88 (1 H, s ).

#### [0406]

#### Working Example 384

##### (Production of compound 384 )

8 - (4 -methoxy benzyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 8 -hour heating and -refluxing it made toluene solution (20 ml ) of (0.5 g ) 2 - (4 -chlorophenyl ) thio aniline (1.2 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (34 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:2 ).

In oil which it acquires 9 hours it agitated with 60 deg C 5% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml ), tetrahydrofuran (10 ml ) with including zinc powder (1.2 g ).

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して得られた結晶をエーテル-ヘキサンから再結晶して N-[2-(4-クロロフェニルチオ)フェニル]-8-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 384)(0.4g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.78-1.96(2H,m), 2.49(3H,s), 2.86-3.23(2H,m), 3.80(3H,s), 4.50-4.99(4H,m), 6.71-6.96(5H,m), 7.07-7.21(4H,m), 7.24-7.41(2H,m), 7.50(1H,dd,J=1.8,7.6Hz), 7.93(1H,s).

#### 【0407】

##### 実施例 385

###### (化合物 385 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.3g)のトルエン(20ml)、テトラヒドロフラン(5ml)溶液に 4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.2g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(35mg)を加え、19 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 5%水酸化ナトリウム水溶液(9ml)、テトラヒドロフラン(4.5ml)と亜鉛粉末(2g)を加え、60 deg C で 14 時間攪拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1)に付した。

得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 385)(40mg)を無色結晶として得た。

mp. 185-186 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.85-2.21(2H,m), 2.46(3H,s), 3.42-3.52(2H,m), 3.78(1H,bs), 4.55

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, recrystallization doing crystal which it acquires from the ether -hexane , N- [2 - (4 -chlorophenyl thio ) phenyl ] - 8 - (4 -methoxy benzyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 384 ) (0.4 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.78 - 1.96 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 2.86 - 3.23 (2 H, m ), 3.80 (3 H, s ), 4.50 -4.99 (4 H, m ), 6.71 - 6.96 (5 H, m ), 7.07 - 7.21 (4 H, m ), 7.24 - 7.41 (2 H, m ), 7.50 (1 H, dd, J=1.8, 7.6Hz ), 7.93(1 H, s ).

#### [0407]

##### Working Example 385

###### (Production of compound 385 )

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on toluene of (0.3 g ) (20 ml ), 19 hour heating and refluxing it made tetrahydrofuran (5 ml ) solution 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.2 g ) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (35 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 14 hours it agitated with 60 deg C 5% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (9 ml ), tetrahydrofuran (4.5 ml ) with including zinc powder (2 g ).

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :ethanol :triethylamine =100:10:1 ).

recrystallization doing crystal which it acquires, from ethylacetate -hexane , N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 385 ) (40 mg ) as colorless crystal .

mp.185-186deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.85 - 2.21 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.42 - 3.52 (2 H, m ),

(1H,br), 6.11(1H,s), 6.63-6.72(2H,m), 6.81-6.9  
6(4H,m), 7.16-7.18(2H,m), 8.13(1H,s).

## 【0408】

## 実施例 386

## (化合物 386 の製造)

8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6 H)-オン(0.3g)のトルエン(20ml)溶液に 2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾール(1.3g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(35mg)を加え、4 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.8g)を加え、60 deg C で 12 時間攪拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1)に付した。

得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 8-メチル-N-[4-(6-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 386)(40mg)を無色結晶として得た。

mp. 194-196 deg C

3.78 (1 H, bs ), 4.55(1 H, br ), 6.11 (1 H, s ), 6.63 - 6.72 (2 H, m ), 6.81 - 6.96 (4 H, m ), 7.16 - 7.18 (2 H, m ), 8.13 (1 H, s ).

## [0408]

## Working Example 386

## (Production of compound 386 )

8-methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 4 hours heating and refluxing it made toluene (20 ml ) solution of(0.3 g ) 2 - (4 -aminophenyl ) acetic acid Ni jp11 ) \*6-methyl benzothiazole (1.3 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (35 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 12 hours it agitated with 60 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.8 g ).

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :ethanol :triethylamine =100:10:1 ).

recrystallization doing crystal which it acquires, from ethylacetate -hexane , 8 -methyl -N- [4 - (6 -methyl -1, 3-benzothiazole -2- yl ) phenyl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 386 ) (40 mg ) as colorless crystal .

mp.194-196deg C

| 元素分析値                     |  | C22H21N5Sとして    |    |        |    |       |    |  |
|---------------------------|--|-----------------|----|--------|----|-------|----|--|
| elemental analysis values |  | C22H21N5S doing |    |        |    |       |    |  |
| Calcd.                    |  | C, 68. 19;      | H, | 5. 46; | N, | 18. 0 | 7. |  |
| Calcd.                    |  | C,68.19;        | H, | 5.46 ; | N, | 18.0  | 7. |  |
| Found                     |  | C, 67. 89       | H, | 5. 62  | N, | 17. 7 | 7. |  |
| Found                     |  | C,67.89         | H, | 5. 62  | N, | 17. 7 | 7. |  |

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.98-2.24(2H,m), 2.48(3H,s), 3.20(3H,s), 3.35-3.56(2H,m), 4.06

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.98 - 2.24 (2 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 3.20 (3 H, s ), 3.35 - 3.56

-4.12(1H,m), 4.63-4.70(1H,m), 6.70-6.76(2H, m), 7.22-7.27(1H,m), 7.65(1H,s), 7.83-7.96(3 H,m), 8.12(1H,s), 8.53(1H,s).

## 【0409】

## 実施例 387

## (化合物 387 の製造)

2,8-ジエチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.3g)のトルエン(20ml)溶液に 5-アミノ-2-(4-プロピルフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール(0.55g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(28mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.5g)を加え、60 deg C で 12 時間攪拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 2,8-ジエチル-N-[2-(4-プロピルフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 387)(0.2g)を無色結晶として得た。

mp. 158-159 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 0.97(3H,t,J=7.5Hz z), 1.20(3H,t,J=7.2Hz), 1.31(3H,t,J=7.5Hz), 1.63-1.77(2H,m), 1.91-2.03(1H,m), 2.13-2.25(1H, m), 2.67(2H,t,J=7.5Hz), 2.74(2H,q,J=7.5Hz), 3.27-3.37(1H,m), 3.44-3.56(1H,m), 3.62-3.84(3H, m), 4.53-4.60(1H,m), 6.66(1H,dd,J=2.1Hz,8.4Hz), 7.04(1H,d,J=2.1Hz), 7.33(2H,d,J=7.8Hz), 7.38(1H,d,J=8.7Hz), 8.10(2H,d,J=7.5Hz), 8.14(1 H,s).

## 【0410】

## 実施例 388

## (化合物 388 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-

(2 H, m ), 4.06 -4.12 (1 H, m ), 4.63 - 4.70 (1 H, m ), 6.70 - 6.76 (2 H, m ), 7.22 - 7.27 (1 H, m ), 7.65 (1 H, s ), 7.83- 7.96 (3 H, m ), 8.12 (1 H, s ), 8.53 (1 H, s ).

## [0409]

## Working Example 387

## (Production of compound 387)

2 and 8 -diethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene (20 ml ) solution of (0.3 g ) 5 -amino -2- (4 -propyl phenyl ) -1 and 3 -benzoxazole (0.55 g ) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (28 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 12 hours it agitated with 60 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.5 g ).

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

recrystallization doing crystal which it acquires, from ethylacetate -hexane , 2 and 8-diethyl -N- [2 - (4 -propyl phenyl ) -1 and 3 -benzoxazole -5-yl ] -5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 387 ) (0.2 g ) as the colorless crystal .

mp.158-159deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 0.97 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.20 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.31 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.63 - 1.77 (2 H, m ), 1.91 - 2.03(1 H, m ), 2.13 - 2.25 (1 H, m ), 2.67 (2 H, t, J=7.5Hz ), 2.74 (2 H, q, J=7.5Hz ), 3.27 - 3.37 (1 H, m ), 3.44 - 3.56 (1 H, m ), 3.62 - 3.84 (3 H, m ), 4.53 - 4.60 (1 H, m ), 6.66 (1 H, dd, J=2.1Hz, 8.4Hz ), 7.04 (1 H, d, J=2.1Hz ), 7.33 (2 H, d, J=7.8Hz ), 7.38 (1 H, d, J=8.7Hz ), 8.10 (2 H, d, J=7.5Hz ), 8.14 (1 H, s ).

## [0410]

## Working Example 388

## (Production of compound 388)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ]

5(6H)-オン(0.14g)のトルエン(15ml)溶液に 5-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)ベンゾフラン(0.22g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(15mg)を加え、12時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(0.75g)を加え、60 deg C で 11 時間攪拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して N-[2-(4-ブロモフェニル)-1-ベンゾフラン-5-イル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 388)(0.12g)を無色結晶として得た。

mp. 300 deg C 以上

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.88-2.24(2H,m), 2.51(3H,s), 3.20(3H,s), 3.22-3.80(3H,m), 4.52-4.62(1H,m), 6.66(1H,dd,J=2.4Hz,8.8Hz), 6.84(1H,d,J=2.4Hz), 6.95(1H,s), 7.50—7.75(5H,m), 8.06(1H,s).

#### 【0411】

#### 実施例 389

##### (化合物 389 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.2g)のトルエン(20ml)溶液に 5-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール(0.33g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(21mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.1g)を加え、60 deg C で 11 時間攪拌した。

pyrimidine -5 (6 H ) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene (15 ml ) solution of (0.14 g ) 5 -amino -2- (4 -bromophenyl ) benzofuran (0.22 g ) with including p-toluenesulfonic acid monohydrate (15 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 11 hours it agitated with 60 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (0.75 g ).

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (ethylacetate ).

recrystallization doing crystal which it acquires, from ethylacetate -hexane , N- [2 - (4 -bromophenyl ) - 1 -benzofuran -5 -yl ] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 388 ) (0.12 g ) as colorless crystal .

mp.300deg C or greater

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);de 1.88 - 2.24 (2 H, m ), 2.51 (3 H, s ), 3.20 (3 H, s ), 3.22 - 3.80 (3 H, m ), 4.52 -4.62 (1 H, m ), 6.66 (1 H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 6.84 (1 H, d, J=2.4Hz), 6.95 (1 H, s ), 7.50 - 7.75 (5 H, m ), 8.06 (1 H, s ).

#### [0411]

#### Working Example 389

##### (Production of compound 389 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene (20 ml ) solution of (0.2 g ) 5 -amino -2- (4 -bromophenyl ) -1 and 3 -benzoxazole (0.33 g ) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (21 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 11 hours it agitated with 60 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.1

加え、60 deg C で 11 時間攪拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して N-[2-(4-ブロモフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 389)(0.12g)を無色結晶として得た。

mp. 206-209 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.90-2.26(2H,m), 2.51(3H,s), 3.19(3H,s), 3.24-3.58(2H,m), 3.68-3.77(1H,m), 4.52-4.63(1H,m), 6.69(1H,dd,J=2.6Hz,9.2Hz), 7.03(1H,d,J=2.2Hz), 7.39(1H,d,J=8.8Hz), 7.66(2H,d,J=8.8Hz), 8.06(1H,s), 8.08(2H,d,J=8.8Hz).

#### 【0412】

#### 実施例 390

##### (化合物 390 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.2g)のトルエン(20ml)溶液に 2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾール(0.27g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(21mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.1g)を加え、60 deg C で 11 時間攪拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 7,8-ジメチル-N-[4-(6-メチル-1,3-ベンゾチ

g ).

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

recrystallization doing crystal which it acquires, from ethylacetate -hexane , N- [2 - (4 -bromophenyl ) -1 and 3 -benzoxazole -5-yl ] -2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine' (compound 389 ) (0.12 g ) as colorless crystal .

mp.206-209deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.90 - 2.26 (2 H, m ), 2.51 (3 H, s ), 3.19 (3 H, s ), 3.24 - 3.58 (2 H, m ), 3.68 -3.77 (1 H, m ), 4.52 - 4.63 (1 H, m ), 6.69 (1 H, dd, J=2.6Hz , 9.2Hz ), 7.03 (1 H, d, J=2.2Hz ), 7.39 (1 H, d, J=8.8Hz ), 7.66 (2 H, d, J=8.8Hz ), 8.06 (1 H, s ), 8.08 (2 H, d, J=8.8Hz ).

#### [0412]

#### Working Example 390

##### (Production of compound 390 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on 12 hour heating and refluxing it made toluene (20 ml ) solution of (0.2 g ) 2 - (4 -aminophenyl ) acetic acid Ni jp11 ) \*6-methyl benzothiazole (0.27 g ) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (21 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 11 hours it agitated with 60 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.1 g ).

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

recrystallization doing crystal which it acquires, from ethylacetate -hexane , 7 and 8-dimethyl -N- [4 - (6 -methyl -1,

アゾール-2-イル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 390)(0.1g)を無色結晶として得た。

mp. 150-153 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.90-2.23(2H,m), 2.48(3H,s), 2.51(3H,s), 3.20(3H,s), 3.2-3.60(2H,m), 4.0-4.16(1H,m), 4.58-4.68(1H,m), 6.72(2H,d,J=8.4Hz), 7.21-7.32(1H,m), 7.65(1H,s), 7.83-7.99(3H,m), 8.04(1H,s).

#### 【0413】

##### 実施例 391

###### (化合物 391 の製造)

8-メチル-2-メチルチオ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.6g)のトルエン(20ml)溶液に 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.3g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(55mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)、テトラヒドロフラン(10ml)と亜鉛粉末(3.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)に付し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-メチル-2-(メチルチオ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 391)(0.65g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.84-2.13(2H,m), 2.46(3H,s), 3.14(3H,s), 3.24-3.33(1H,m), 3.43-3.53(1H,m), 4.3-4.47(2H,m), 6.32-6.37(2H,m), 6.44-6.49(1H,m), 6.86-6.91(1H,m), 6.96-7.04(2H,m), 7.08-7.30(2H,m), 7.82(1H,s).

#### 【0414】

##### 実施例 392

###### (化合物 392 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-メチル-2-

3- benzothiazole -2- yl ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 390 ) (0.1 g ) as the colorless crystal .

mp.150-153deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.90 - 2.23 (2 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 2.51 (3 H, s ), 3.20 (3 H, s ), 3.2 - 3.60 (2 H, m ), 4.0 - 4.16 (1 H, m ), 4.58 - 4.68 (1 H, m ), 6.72 (2 H, d, J=8.4Hz ), 7.21 - 7.32 (1 H, m ), 7.65 (1 H, s ), 7.83- 7.99 (3 H, m ), 8.04 (1 H, s ).

#### 【0413】

##### Working Example 391

###### (Production of compound 391 )

8 -methyl -2- methylthio -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene (20 ml ) solution of (0.6 g ) 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (1.3 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (55 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml ), tetrahydrofuran (10 ml ) with including zinc powder (3.0 g ).

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:4 ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8-methyl -2- (methylthio ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 391 ) (0.65 g ) as the oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.84 - 2.13 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.14 (3 H, s ), 3.24 - 3.33 (1 H, m ), 3.43 -3.53 (1 H, m ), 4.3 - 4.47 (2 H, m ), 6.32 - 6.37 (2 H, m ), 6.44 - 6.49 (1 H, m ), 6.86 - 6.91(1 H, m ), 6.96 - 7.04 (2 H, m ), 7.08 - 7.30 (2 H, m ), 7.82 (1 H, s ).

#### 【0414】

##### Working Example 392

###### (Production of compound 392 )

N-[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 -methyl -2 -

(メチルチオ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.65g)のジクロロメタン(15ml)溶液にMCPBA(0.33g)を加え、5時間攪拌した。

氷、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付し N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-メチル-2-(メチルスルフィニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 392)(61mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.54-1.80(1H,m), 1.95-2.20(1H,m), 2.88(3H,s), 3.24(3H,s), 3.33-3.64(2H,m), 3.86-3.92(1H,m), 4.42-4.63(1H,m), 6.35-6.49(3H,m), 6.88-7.27(5H,m), 8.18(1H,s).

### 実施例 393

#### (化合物 393 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.2g)のトルエン(20ml)溶液に 3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(1.3g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(22mg)を加え、15時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをメタノール(20ml)にとかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.14g)と酢酸(0.13ml)を加え、室温で20時間攪拌した。

濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、2,8-ジメチル-N-{3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 393)(0.38g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.88-2.16(2H,m), 2.44(3H,s), 2.49(3H,s), 3.17(3H,s), 3.23-3.51(2H,m), 3.69(1H,d,J=6.3Hz), 4.48-4.56(1H,m), 4.

(methylthio ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido 5 hours it agitatedto dichloromethane (15 ml ) solution of [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.65 g ) including MCPBA (0.33 g ).

Including ice , saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :ethanol =10:1 ) and N- [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 8-methyl -2- (methyl sulfinyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 392 ) (61 mg ) as the amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.54 - 1.80 (1 H, m ), 1.95 - 2.20 (1 H, m ), 2.88 (3 H, s ), 3.24 (3 H, s ), 3.33 -3.64 (2 H, m ), 3.86 - 3.92 (1 H, m ), 4.42 - 4.63 (1 H, m ), 6.35 - 6.49 (3 H, m ), 6.88 - 7.27(5 H, m ), 8.18 (1 H, s ).

### Working Example 393

#### (Production of compound 393 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 15 hour heating and refluxing it made toluene (20 ml ) solution of (0.2 g ) 3 - [ (5 -methyl -2-phenyl -1, 3 - oxazole -4- yl ) methoxy ] aniline (1.3 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (22 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, it melted residue in methanol (20 ml ), 20 hours itagitated with room temperature sodium cyanoborohydride thorium (0.14 g ) with including acetic acid (0.13 ml ).

It concentrated, separating it did including saturated sodium bicarbonate \* water and the ethylacetate .

It extracted water layer with ethylacetate , washed organic layer with the saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ), 2 and 8 -dimethyl -N- {3 - [ (5 -methyl -2-phenyl -1, 3 - oxazole -4- yl ) methoxy ] phenyl } - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 393 ) (0.38 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.88 - 2.16 (2 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.49 (3 H, s ), 3.17 (3 H, s ), 3.23 - 3.51(2 H, m ), 3.69 (1 H, d, J=6.3Hz ), 4.48 - 4.56

9.7(2H,s), 6.27-6.44(3H,m), 7.12(1H,t,J=7.8Hz), 7.40-7.46(3H,m), 7.97-8.04(3H,m).

### 【0415】

#### 実施例 394

##### (化合物 394 の製造)

8-アリル-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.0g)のトルエン(140ml)溶液に3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(3.2g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(0.19g)を加え、15 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをメタノール(50ml)にとかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.2g)と酢酸(1.1ml)を加え、室温で20 時間攪拌した。

濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:1 から酢酸エチル)に付し、8-アリル-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 394)(1.6g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.86-2.16(2H,m), 2.47(3H,s), 3.24-3.46(2H,m), 3.81(1H,d,J=6.9Hz), 4.18-4.40(2H,m), 4.51(1H,q,J=5.7Hz), 5.19(2H,dd,J=2.4Hz,13.8Hz), 5.76-5.99(1H,m), 6.32-6.47(3H,m), 6.91(1H,dd,J=2.4Hz,8.1Hz), 7.01(1H,t,J=1.8Hz), 7.05(1H,dd,J=3.0Hz,8.1Hz), 7.13-7.27(2H,m), 8.05(1H,s).

### 【0416】

#### 参考例 1

N-ベンジル-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.31g)の N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に 4-ジメチルアミノピリジン(0.18g)を加え、0 deg C に冷却して 4-クロメチル安息香酸塩化物(0.24g)を加えた。

0 deg C で 1 時間、室温で 12 時間攪拌した。

(1 H, m ), 4.97 (2 H, s ), 6.27 - 6.44 (3 H, m ), 7.12 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.40 - 7.46 (3 H, m ), 7.97 - 8.04 (3 H, m ).

### 【0415】

#### Working Example 394

##### (Production of compound 394 )

8 -allyl -2- methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 15 hour heating and refluxing it made toluene (140 ml ) solution of (2.0 g ) 3 -(3 -chlorophenoxy ) aniline (3.2 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.19 g ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, it melted residue in methanol (50 ml ), 20 hours it agitated with room temperature sodium cyanoborohydride thorium (1.2 g ) with including acetic acid (1.1 ml ).

It concentrated, separating it did including saturated sodium bicarbonate \* water and the ethylacetate .

It extracted water layer with ethylacetate , washed organic layer with the saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Under vacuum it concentrated, residue attached 8 -allyl -N- [3 -(3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -2-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From ethylacetate :hexane 1:1 ethylacetate ), [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 394 ) (1.6 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.86 - 2.16 (2 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.24 - 3.46 (2 H, m ), 3.81 (1 H, d, J=6.9Hz ), 4.18 - 4.40 (2 H, m ), 4.51 (1 H, q, J=5.7Hz ), 5.19 (2 H, dd, J=2.4Hz , 13.8Hz ), 5.76 - 5.99 (1 H, m ), 6.32 - 6.47 (3 H, m ), 6.91 (1 H, dd, J=2.4Hz , 8.1Hz ), 7.01 (1 H, t, J=1.8Hz ), 7.05 (1 H, dd, J=3.0Hz , 8.1Hz ), 7.13 - 7.27 (2 H, m ), 8.05 (1 H, s ).

### 【0416】

#### Reference Example 1

In N, N- dimethylformamide (10 ml ) solution of N- benzyl -2, 8-dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.31 g ) cooling in 0 deg C 4-dimethylamino pyridine including (0.18 g ), 4 -chloromethyl benzoate it added chemical material (0.24 g ).

With 0 deg C 12 hours it agitated with 1 hour , room temperature .

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付し、濃縮して N-ベンジル-4-(クロロメチル)-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(0.11g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.8-2.1(2H,m), 2.51(3H,s), 3.0-3.4(2H,m), 3.07(3H,s), 3.8-4.0(1H,m), 4.58(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.2-5.5(1H,m), 7.0-7.6(9H,m), 7.89(1H,s).

#### 【0417】

##### 参考例 2

ピロリジン(0.80ml)とトリエチルアミン(1.5ml)のテトラヒドロフラン溶液(40ml)にクロロアセチルクロリド(0.80ml)を 0 deg C で滴下し、0 deg C で 30 分攪拌した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を合わせ、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをヘキサンで洗い濾取して 1-(クロロアセチル)ピロリジン(1.03g)を結晶として得た。

mp. 45-47 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.85-1.94(2H,m), 1.96-2.06(2H,m), 3.49-3.55(4H,m), 4.03(2H,s).

#### 【0418】

##### 参考例 3

モルホリン(0.88ml)とトリエチルアミン(1.5ml)のテトラヒドロフラン溶液(40ml)にクロロアセチルクロリド(0.80ml)を 0 deg C で滴下し、0 deg C で 30 分攪拌した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を合わせ、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して 4-(クロロアセチル)モルホリン(1.47g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 3.54(2H,t,J=4.4Hz), 3.64-3.76(6H,m), 4.07(2H,s).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (ethylacetate :ethanol =10:1 ), concentrated and N- benzyl -4-(chloromethyl) -N- itacquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) benzamide (0.11 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.8 - 2.1 ( 2 H, m ), 2.51 ( 3 H, s ), 3.0 - 3.4 ( 2 H, m ), 3.07 ( 3 H, s ), 3.8 - 4.0(1 H, m ), 4.58 ( 2 H, s ), 4.9 - 5.1 ( 1 H, m ), 5.2 - 5.5 ( 1 H, m ), 7.0 - 7.6 ( 9 H, m ), 7.89 ( 1 H, s ).

#### [0417]

##### Reference Example 2

pyrrolidine (0.80 ml ) with in tetrahydrofuran solution (40 ml ) of triethylamine (1.5 ml ) it dripped chloroacetyl chloride (0.80 ml ) with 0 deg C, 30 minutes agitated with 0 deg C.

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including thewater.

It adjusted organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with hexane and filtered and 1 -it acquired (chloroacetyl ) pyrrolidine (1.03 g ) as crystal .

mp.45-47deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.85 - 1.94 ( 2 H, m ), 1.96 - 2.06 ( 2 H, m ), 3.49 - 3.55 ( 4 H, m ), 4.03 ( 2 H, s ).

#### [0418]

##### Reference Example 3

morpholine (0.88 ml ) with in tetrahydrofuran solution (40 ml ) of triethylamine (1.5 ml ) it dripped chloroacetyl chloride (0.80 ml ) with 0 deg C, 30 minutes agitated with 0 deg C.

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including thewater.

It adjusted organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, 4 - it acquired (chloroacetyl ) morpholine (1.47 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 3.54 ( 2 H, t, J=4.4Hz ), 3.64 - 3.76 ( 6 H, m ), 4.07 ( 2 H, s ).

## 【0419】

## 参考例 4

ピロリジン(8.4ml)とトリエチルアミン(15ml)のテトラヒドロフラン溶液(300ml)に 0 deg C で塩化アクリロイル(8.1ml)を滴下し、0 deg C で 2 時間攪拌した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を合わせ、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して 1-アクリロイルピロリジン(9.7g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.82-2.05(4H,m), 3.54(4H,t,J=7.0Hz), 5.66(1H,dd,J=3.4Hz,9.2Hz), 6.39(1H,d,J=3.4Hz), 6.43(1H,d,J=9.0Hz).

## 【0420】

## 参考例 5

メチルアミンのメタノール溶液(40%、60g)にアクリル酸エチル(52ml)を 0 deg C で 1 時間かけて滴下した。

0 deg C で 45 分、室温で 2 時間攪拌した。

この溶液を減圧蒸留してエチル N-メチル-β-アラニネート(20mmHg/66 deg C、16.9g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 2.44(3H,s), 2.51(2H,t,J=6.3Hz), 2.85(2H,t,J=6.3Hz), 4.15(2H,q,J=7.2Hz).

## 【0421】

## 参考例 6

塩酸エチルアミン(63.6g)とトリエチルアミン(114 ml)のエタノール溶液(100ml)に 0 deg C でアクリル酸エチル(52ml)を 1 時間かけて滴下した。

0 deg C で 90 分、室温で 2 時間攪拌した。

固体を濾去し、濃縮した。

残さに酢酸エチルを加え、シリカゲルを通じて濾過した。

濃縮してエチル N-エチル-β-アラニネートの粗生成物(50.7g、エチル N-エチル-β-アラニネートの含量 22%w/w)を油状物として得た。

## [0419]

## Reference Example 4

pyrrolidine (8.4 ml ) with in tetrahydrofuran solution (300 ml ) of triethylamine (15 ml ) it dripped acryloyl chloride (8.1 ml ) with 0 deg C, 2 hours agitated with 0 deg C.

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including thewater.

It adjusted organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, 1 -acryloyl pyrrolidine it acquired (9.7 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.82 - 2.05 (4 H, m ), 3.54 (4 H, t, J=7.0Hz ), 5.66 (1 H, dd, J=3.4Hz , 9.2Hz ), 6.39 (1 H, d, J=3.4Hz ), 6.43 (1 H, d, J=9.0Hz ).

## [0420]

## Reference Example 5

In methanol solution (40% and 60 g ) of methylamine 1 hour applying ethyl acrylate (52 ml ) with 0 deg C, it dripped.

With 0 deg C 45 minutes, 2 hours it agitated with room temperature .

vacuum distillation doing this solution , ethyl N- methyl -;β-αalaninate it acquired (20 mmHg /66deg C, 16.9g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz ), 2.44 (3 H, s ), 2.51 (2 H, t, J=6.3Hz ), 2.85 (2 H, t, J=6.3Hz ), 4.15 (2 H, q, J=7.2Hz ).

## [0421]

## Reference Example 6

hydrochloric acid ethylamine (63.6 g ) with in ethanol solution (100 ml ) of triethylamine (114 ml ) 1 hour applying the ethyl acrylate (52 ml ) with 0 deg C, it dripped.

With 0 deg C 90 minutes, 2 hours it agitated with room temperature .

It filtered solid , concentrated.

To residue it filtered including ethylacetate , via silica gel .

Concentrating, ethyl N- ethyl -;β-αalaninate it acquired crude product (50.7 g, ethyl N- ethyl -;β-αalaninate content 22%w/w ) as the oil .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.11(3H,t,J=7.2Hz), 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 2.52(2H,t,J=6.6Hz), 2.67(2H,q,J=7.2Hz), 2.89(2H,t,J=6.6Hz), 4.15(2H,q,J=7.2Hz).

## 【0422】

## 参考例 7

イソプロピルアミン(46g)のメタノール溶液(100ml)に0 deg Cでアクリル酸エチル(52ml)を1時間30分かけて滴下した。

0 deg Cで1時間、室温で3時間攪拌した。

固体を濾去し、濃縮した。

残さに酢酸エチルを加え、シリカゲルを通じて濾過した。

濃縮してエチル N-イソプロピル-β-アラニネート(73.8g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.06(6H,d,J=6.3Hz), 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 2.50(2H,t,J=6.6Hz), 2.77-2.89(3H,m), 4.15(2H,q,J=7.2Hz).

## 【0423】

## 参考例 8

無水エタノール(280ml)に水素化ナトリウム(油性、60%、14g)を加え、室温で10分間攪拌した。

0 deg Cでアセトアミジン塩酸塩(16.5g)とエトキシメチレンマロン酸ジエチル(35ml)を順に加え、室温で1時間攪拌し、1時間加熱還流した。

濃縮し、残さを水に溶かした。

エーテルで2回抽出した。

水層に酢酸を加えてpH5としてクロロホルムで3回抽出した。

水層に食塩を加えて飽和とし、さらに3回クロロホルムで抽出した。

有機層を集めて硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをアセトンで洗い、濾取してエチル4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボキシレート(24.5g)を無色結晶として得た。

mp. 191-192 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.38(3H,t,J=7.0Hz), 2.60(3H,s), 4.37(3H,q,J=7.0Hz), 8.72(1H,s).

## 【0424】

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); de 1.11 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz), 2.52 (2 H, t, J=6.6Hz), 2.67 (2 H, q, J=7.2Hz), 2.89 (2 H, t, J=6.6Hz), 4.15 (2 H, q, J=7.2Hz).

## [0422]

## Reference Example 7

In methanol solution (100 ml ) of isopropyl amine (46 g ) equivalent of 1 hour 30 applying the ethyl acrylate (52 ml ) with 0 deg C, it dripped.

With 0 deg C 3 hours it agitated with 1 hour , room temperature .

It filtered solid , concentrated.

To residue it filtered including ethylacetate , via silica gel .

Concentrating, ethyl N- isopropyl -;be -alaninate it acquired (73.8 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); de 1.06 (6 H, d, J=6.3Hz), 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz), 2.50 (2 H, t, J=6.6Hz), 2.77 - 2.89 (3 H, m), 4.15 (2 H, q, J=7.2Hz).

## [0423]

## Reference Example 8

In anhydrous ethanol (280 ml ) 10 min it agitated with room temperature including the sodium hydride (oily , 60%, 14g ).

With 0 deg C 1 hour it agitated with room temperature acetamidine acetate (16.5 g ) with the[etokishimechirenmaron ] acid diethyl (35 ml ) in addition to order, 1 hour heating and refluxing did.

It concentrated, melted residue in water.

twice it extracted with ether .

In water layer thrice it extracted with chloroform as pH 5 including acetic acid .

It made saturated in water layer including salt , furthermoreextracted with thrice chloroform .

Gathering organic layer , it dried with magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with acetone , filtered and itacquired ethyl 4- hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylate (24.5 g ) as colorless crystal .

mp.191-192deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); de 1.38 (3 H, t, J=7.0Hz), 2.60 (3 H, s ), 4.37 (3 H, q, J=7.0Hz ), 8.72 (1 H, s ).

## [0424]

## 参考例 9

エチル 4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボキシレート(18.1g)とトリエチルアミン(34ml)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(150ml)に p-トルエンスルホニルクロリド(19.8g)を加え、室温で30分攪拌した。

エチル N-メチル- $\beta$ -アラニネート(13.0g)を加え、室温で12時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で3回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(300ml)に溶かし、水素化ナトリウム(油性、60%、4.4g)を加えて2時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えてpH4とした。

酢酸エチルで3回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣に6N塩酸水溶液(300ml)を加えて12時間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えてpH12とし、酢酸エチルで6回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付し、濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(8.2g)を結晶として得た。

mp. 101-102 deg C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta 2.56(3\text{H}, \text{s}), 2.73(2\text{H}, \text{t}, \text{J}=6.6\text{Hz}), 3.24(3\text{H}, \text{s}), 3.61(2\text{H}, \text{t}, \text{J}=6.6\text{Hz}), 8.96(1\text{H}, \text{s})$ .

## 【0425】

## 参考例 10

エチル 4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボキシレート(9.1g)とトリエチルアミン(17ml)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(80ml)にp-トルエンスルホニルクロリド(10.0g)を加え、室温で2時間30分攪拌した。

エチル N-エチル- $\beta$ -アラニネート(22%、36.3g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(8ml)を加え、室温で14時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で3回、飽和食

## Reference Example 9

ethyl 4- hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylate (18.1 g ) with in N, N- dimethylformamide solution (150 ml ) of triethylamine (34 ml ) 30 minutes itagitated with room temperature including p- toluene sulfonyl chloride (19.8 g ).

ethyl N- methyl -;be -alaninate including (13.0 g ), 12 hours it agitated with the room temperature .

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with thrice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (300 ml ), 2 hours heating and refluxing it did including the sodium hydride (oily , 60%, 4.4g ).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

thrice it extracted with ethylacetate , gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, 12 hour heating and refluxing it did in residue including 6 Nhydrochloric acid solution (300 ml ).

It made pH 12 including sodium hydroxide , 6 times extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (Only ethylacetate ), concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and 2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (8.2 g ) as crystal .

mp.101-102deg C

$<\sup>1</\sup>\text{H-nmr} (\text{CDCl}_3<\sub>3</\sub>, 300\text{MHz});\delta 2.56 (3\text{ H}, \text{s}), 2.73 (2\text{ H}, \text{t}, \text{J}=6.6\text{Hz}), 3.24 (3\text{ H}, \text{s}), 3.61 (2\text{ H}, \text{t}, \text{J}=6.6\text{Hz}), 8.96 (1\text{ H}, \text{s})$ .

## 【0425】

## Reference Example 10

ethyl 4- hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylate (9.1 g ) with in N, N- dimethylformamide solution (80 ml ) of triethylamine (17 ml ) equivalent of 2 hours 30 it agitated with room temperature including p- toluene sulfonyl chloride (10.0 g ).

ethyl N- ethyl -;be -alaninate including N, N-dimethylformamide solution (8 ml ) of (22% and 36.3 g ), 14 hours itagitated with room temperature .

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one

塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(20ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、2.2 g)とエタノール(150ml)の混合物に加えて 1 時間 加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣に 6N 塩酸水溶液(160ml)を加えて 12 時間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで抽出した。

水層に食塩を加えて飽和とし、さらに酢酸エチルで 5 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付し、濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して 8-エチル-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.2g)を結晶として得た。

mp. 57-59 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.22(3H,t,J=6.9Hz), 2.54(3H,s), 2.70(2H,t,J=7.2Hz), 3.61(2H,t,J=7.2Hz), 3.78(2H,q,J=6.9Hz), 8.69(1H,s).

#### 【0426】

##### 参考例 11

エチル 4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボキシレート(9.1g)とトリエチルアミン(17ml)の N, N-ジメチルホルムアミド溶液(80ml)に p-トルエンスルホニルクロリド(10.0g)を加え、室温で 1 時間攪拌した。

エチル N-イソプロピル-β-アラニネート(8.4g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(6ml)を加え、室温で 14 時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(20ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、2.2 g)とエタノール(130ml)の混合物に加えて 30 分

time washed with thrice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (20 ml ).

1 hour heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 2.2g ) with in addition to mixture of ethanol (150 ml ).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

thrice it extracted with ethylacetate , gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, 12 hour heating and refluxing it did in residue including 6 Nhydrochloric acid solution (160 ml ).

It made pH 12 including sodium hydroxide , extracted with ethylacetate .

It made saturated in water layer including salt , furthermore 5times extracted with ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (Only ethylacetate ), concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and 8 -ethyl -2- methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (3.2 g ) as crystal .

mp.57-59deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.22 (3 H, t, J=6.9Hz ), 2.54 (3 H, s ), 2.70 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.61 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.78 (2 H, q, J=6.9Hz ), 8.69 (1 H, s ).

#### [0426]

##### Reference Example 11

ethyl 4- hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylate (9.1 g ) with in N, N- dimethylformamide solution (80 ml ) of triethylamine (17 ml ) 1 hour it agitatedwith room temperature including p- toluene sulfonyl chloride (10.0 g ).

ethyl N- isopropyl -;be -alaninate including N, N-dimethylformamide solution (6 ml ) of (8.4 g ), 14 hours itagitated with room temperature .

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with thrice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (20 ml ).

30 minute heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 2.2g ) with in addition to the mixture of

加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣に 6N 塩酸水溶液(160ml)を加えて 12 時間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付し、濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 8-イソプロピル-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.75 g)を結晶として得た。

また、母液を濃縮し、残さをイソプロピルエーテルから再結晶してさらに 8-イソプロピル-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.85g)を結晶として得た。

mp. 107-108 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.24(6H,d,J=6.6Hz), 2.54(3H,s), 2.65(2H,t,J=7.6Hz), 3.51(2H,t,J=7.6Hz), 5.27-5.41(1H,m), 8.71(1H,s).

#### 【0427】

##### 参考例 12

エチル 4-クロロピリミジン-5-カルボキシレート(4.9g)とトリエチルアミン(7.2ml)のテトラヒドロフラン溶液(30ml)に 0 deg C でエチル N-メチル-β -アラニネート(3.4g)のテトラヒドロフラン溶液(5 ml)を加え、室温で 23 時間攪拌した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(50ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、1.1 g)とエタノール(50ml)の混合物に加えて 1 時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

ethanol (130 ml ).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

thrice it extracted with ethylacetate , gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, 12 hour heating and refluxing it did in residue including 6 Nhydrochloric acid solution (160 ml ).

It made pH 12 including sodium hydroxide , thrice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (Only ethylacetate ), concentrated, recrystallization did residue from ethylacetate -hexane and 8 -isopropyl -2- methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (2.75 g ) as crystal .

In addition, it concentrated mother liquor , recrystallization did residue from isopropyl ether and furthermore 8 -isopropyl -2- methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired(2.85 g ) as crystal .

mp.107-108deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.24 (6 H, d, J=6.6Hz ), 2.54 (3 H, s ), 2.65 (2 H, t, J=7.6Hz ), 3.51 (2 H, t, J=7.6Hz ), 5.27 - 5.41 (1 H, m ), 8.71(1 H, s ).

#### [0427]

##### Reference Example 12

ethyl 4- chloro pyrimidine -5-carboxylate (4.9 g ) with in tetrahydrofuran solution (30 ml ) of triethylamine (7.2 ml ) with 0 deg C 23hours it agitated with room temperature ethyl N- methyl -;be -alaninate including the tetrahydrofuran solution (5 ml ) of (3.4 g ).

It concentrated, diluted with water, thrice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (50 ml ).

1 hour heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 1.1g ) with in addition to mixture of ethanol (50 ml ).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

thrice it extracted with ethylacetate , gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

濃縮し、残渣に6N 塩酸水溶液(80ml)を加えて50 分間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで5 回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して 8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.6g)を結晶として得た。

mp. 99-100 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 2.77(2H,t,J=7.0Hz), 3.26(3H,s), 3.65(2H,t,J=7.0Hz), 8.68(1H,s), 8.75(1H,s).

#### 【0428】

##### 参考例 13

エチル 4-クロロピリミジン-5-カルボキシレート(8.5g)とトリエチルアミン(12.7ml)のテトラヒドロフラン溶液(50ml)に0 deg Cでエチル N-(2,4-ジメトキシベンジル)-β-アラニネート(70%, 18.3g)のテトラヒドロフラン溶液(15ml)を加え、室温で12 時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(100ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、2.0 g)とエタノール(100ml)の混合物に加えて2時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えてpH4とした。

酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをジエチルエーテルで洗い、濾取した。

この結晶に6N 塩酸水溶液(120ml)を加えて1時間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えてpH12 とし、酢酸エチルを加えた。

不溶物を濾去し、ろ液を分液した。

水層に飽和食塩水を加えて飽和とし、酢酸エチルで8回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣を酢酸エチルで洗い、7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.34g)を結晶

It concentrated, 50 min heating and refluxing it did in residue including 6 N hydrochloric acid solution (80 ml ).

It made pH 12 including sodium hydroxide , 5 times extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and 8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (2.6 g ) as crystal .

mp.99-100deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);δ 2.77 (2 H, t, J=7.0Hz ), 3.26 (3 H, s ), 3.65 (2 H, t, J=7.0Hz ), 8.68 (1 H, s ), 8.75 (1 H, s ).

#### [0428]

##### Reference Example 13

ethyl 4- chloro pyrimidine -5-carboxylate (8.5 g ) with in tetrahydrofuran solution (50 ml ) of triethylamine (12.7 ml ) with 0 deg C 12hours it agitated with room temperature ethyl N- (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - the;be -alaninate including tetrahydrofuran solution (15 ml ) of (70% and 18.3 g ).

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (100 ml ).

2 hours heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 2.0g ) with in addition to mixture of ethanol (100 ml ).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

It extracted with ethylacetate , washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with diethyl ether , filtered.

1 hour heating and refluxing it did in this crystal including 6 N hydrochloric acid solution (120 ml ).

It made pH 12 including sodium hydroxide , added ethylacetate .

insoluble matter was filtered, filtrate separating was done.

It made saturated in water layer including saturated saline , 8 times extracted with ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with ethylacetate , 7 and 8 -dihydro pyrido the[2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it

として得た。

一方洗液を濃縮し、残さを酢酸エチルで洗ってさらに 7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.46g)を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 2.77(2H,t,J=7.0Hz), 3.69-3.77(2H,m), 6.05(1H,brs), 8.63(1H,s), 8.81(1H,s).

#### 【0429】

##### 参考例 14

エチル 2-エチル-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキシレート(4.9g)とトリエチルアミン(8.7ml)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(40ml)にp-トルエンスルホニルクロリド(5.0g)を加え、室温で 1 時間攪拌した。

エチル N-メチル-β-アラニネート(3.4g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)を加え、室温で 20 時間攪拌した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。

有機層を合わせ、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(50ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、1.1 g)とエタノール(50ml)の混合物に加えて 1 時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣に6N 塩酸水溶液(80ml)を加えて 1 時間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付し、濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して 2-エチル-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.7g)を結晶として得た。

mp. 81-83 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.32(3H,t,J=7.6Hz), 2.73(2H,t,J=7.0Hz), 2.81(2H,q,J=7.6Hz), 3.

acquired (2.34 g ) as crystal .

On one hand it concentrated washing liquid , washed residue with ethylacetate and furthermore 7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired the(0.46 g ) as crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 2.77 ( 2 H, t, J=7.0Hz ), 3.69 - 3.77 ( 2 H, m ), 6.05 ( 1 H, brs ), 8.63 ( 1 H, s ), 8.81 ( 1 H, s ).

#### [0429]

##### Reference Example 14

ethyl 2- ethyl -4- hydroxypyrimidine -5-carboxylate (4.9 g ) with in N, N- dimethylformamide solution (40 ml ) of triethylamine (8.7 ml ) 1 hour it agitatedwith room temperature including p- toluene sulfonyl chloride (5.0 g ).

ethyl N- methyl -;be -alaninate including N, N-dimethylformamide solution (5 ml ) of (3.4 g ), 20 hours itagitated with room temperature .

It concentrated, diluted with water, twice extracted with the ethylacetate .

It adjusted organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (50 ml ).

1 hour heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 1.1g ) with in addition to mixture of ethanol (50 ml ).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

thrice it extracted with ethylacetate , gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, 1 hour heating and refluxing it did in residue including 6 Nhydrochloric acid solution (80 ml ).

It made pH 12 including sodium hydroxide , thrice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (Only ethylacetate ), concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and 2 -ethyl -8-methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (2.7 g ) as crystal .

mp.81-83deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.32 ( 3 H, t, J=7.6Hz ), 2.73 ( 2 H, t, J=7.0Hz ), 2.81 ( 2 H, q,

61(2H,t,J=7.0Hz), 8.72(1H,s).

【0430】

参考例 15

ブチロニトリル(75g)をエタノール(300ml)にとかし、0 deg C で塩素ガスを通じて飽和とした。

室温で 17 時間攪拌した。

濃縮し、残さを濾取し、エーテルで洗い、乾燥した。

エタノール(300ml)に懸濁させ、0 deg C でアンモニアガスを通じて飽和とした。

室温で 12 時間攪拌した。

固体を濾過し、エタノールで洗った。

ろ液と洗液を合わせ、濃縮した。

残さをエーテルで洗い、濾取してブチロアミジン塩酸塩(107g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,200MHz) δ 0.90(3H,t,J=7.4Hz), 1.55-1.73(2H,m), 2.37(2H,t,J=7.4Hz), 8.80(2H,brs), 9.12(2H,brs).

【0431】

参考例 16

水素化ナトリウム(油性、60%、70g)に 0 deg C でエタノール(1l)をゆっくりと加え、室温で 1 時間攪拌した。

ブチロアミジン塩酸塩(107g)を加え、0 deg C でエトキシメチレンマロン酸ジエチル(176ml)を加えた。

室温で 1 時間攪拌し、1 時間加熱還流した。

濃縮し、残さをエーテルで洗い、濾取した。

固体を水に懸濁させ、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで 4 回抽出し、有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをエーテルで洗い、濾取してエチル 4-ヒドロキシ-2-プロピルピリミジン-5-カルボキシレート(85.5g)を無色結晶として得た。

mp. 130-131 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.03(3H,t,J=7.8Hz), 1.39(3H,t,J=7.2Hz), 1.77-1.96(2H,m), 2.77(2H,t,J=7.6Hz), 4.38(2H,q,J=7.2Hz), 8.74(1H,s).

J=7.6Hz ), 3.61 ( 2 H, t, J=7.0Hz ), 8.72 ( 1 H, s ).

[0430]

Reference Example 15

It melted butyronitrile (75 g ) in ethanol (300 ml ), it made saturated with 0 deg C via chlorine gas .

17 hours it agitated with room temperature .

It concentrated, filtered residue , washed with ether , dried.

Suspension doing in ethanol (300 ml ), it made saturated with 0 deg C via ammonia gas .

12 hours it agitated with room temperature .

It filtered solid , washed with ethanol .

It adjusted filtrate and washing liquid , concentrated.

You washed residue with ether , filtered and you acquired the butyro amidine acetate (107 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>, 200MHz );de 0.90 ( 3 H, t, J=7.4Hz ), 1.55 - 1.73 ( 2 H, m ), 2.37 ( 2 H, t, J=7.4Hz ), 8.80 ( 2 H, brs ), 9.12 ( 2 H, brs ).

[0431]

Reference Example 16

It added ethanol (1 l ) to sodium hydride (oily , 60%, 70g ) slowly with 0 deg C, 1 hour agitated with room temperature .

Including butyro amidine acetate (107 g ), [etokishimechirenmaron ] acid diethyl (176 ml ) was added with 0 deg C.

1 hour it agitated with room temperature , 1 hour heating and refluxing did.

It concentrated, washed residue with ether , filtered.

Suspension doing solid in water, it made pH 4 including acetic acid .

4 times it extracted with ethylacetate , gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with ether , filtered and itacquired ethyl 4- hydroxy -2- propyl pyrimidine -5-carboxylate (85.5 g ) as colorless crystal .

mp.130-131deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.03 ( 3 H, t, J=7.8Hz ), 1.39 ( 3 H, t, J=7.2Hz ), 1.77 - 1.96 ( 2 H, m ), 2.77 ( 2 H, t, J=7.6Hz ), 4.38 ( 2 H, q, J=7.2Hz ), 8.74 ( 1 H, s ).

## [0432]

## 参考例 17

エチル 4-ヒドロキシ-2-プロピルピリミジン-5-カルボキシレート(5.0g)とトリエチルアミン(8.4ml)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(40ml)に p-トルエンスルホニルクロリド(4.8g)を加え、室温で1時間攪拌した。

エチル N-メチル-β-アラニネート(3.3g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)を加え、室温で12時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で3回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(50ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、1.1g)とエタノール(50ml)の混合物に加えて1時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣に6N 塩酸水溶液(80ml)を加えて50分間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで2回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付し、濃縮して 8-メチル-2-プロピル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.9g)を結晶として得た。

mp. 61-62 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.00(3H,t,J=7.4Hz), 1.73-1.88(2H,m), 2.73(2H,t,J=7.0Hz), 2.76(2H,t,J=5.6Hz), 3.24(3H,s), 3.61(2H,t,J=7.0Hz), 8.71(1H,s).

## [0433]

## 参考例 18

エチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシレート(5.1g)とトリエチルアミン(5.6ml)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)にエチル N-メチル-β-アラニネート(2.6g)のテトラヒドロフラン溶液(3ml)を加え、室温で15分攪拌した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出し

## [0432]

## Reference Example 17

ethyl 4- hydroxy -2- propyl pyrimidine -5-carboxylate (5.0 g ) with in N, N- dimethylformamide solution (40 ml ) of triethylamine (8.4 ml ) 1 hour it agitatedwith room temperature including p- toluene sulfonyl chloride (4.8 g ).

ethyl N- methyl -;be -alaninate including N, N-dimethylformamide solution (5 ml ) of (3.3 g ), 12 hours itagitated with room temperature .

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with thrice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (50 ml ).

1 hour heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 1.1g ) with in addition to mixture of ethanol (50 ml ).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

It extracted with ethylacetate , washed organic layer with saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, 50 min heating and refluxing it did in residue including 6 Nhydrochloric acid solution (80 ml ).

It made pH 12 including sodium hydroxide , twice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ), concentrated and 8 -methyl -2-propyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on it acquired (3.9 g ) as crystal .

mp.61-62deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.00 (3 H, t, J=7.4Hz ), 1.73 - 1.88 (2 H, m ), 2.73 (2 H, t, J=7.0Hz ), 2.76 (2 H, t, J=5.6Hz ), 3.24 (3 H, s ), 3.61(2 H, t, J=7.0Hz ), 8.71 (1 H, s ).

## [0433]

## Reference Example 18

ethyl 4- chloro -2- (trifluoromethyl ) pyrimidine -5-carboxylate (5.1 g ) with in tetrahydrofuran solution (20 ml ) of triethylamine (5.6 ml ) 15 min itagitated with room temperature ethyl N- methyl -;be -alaninate including tetrahydrofuran solution (3 ml ) of(2.6 g ).

It concentrated, diluted with water, thrice extracted with the

た。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(50ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、0.88g)とエタノール(50ml)の混合物に加えて 1 時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣に6N 塩酸水溶液(60ml)を加えて 5 分間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをジイソプロピルエーテルから再結晶して8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.1g)を結晶として得た。

mp. 94-96 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 2.82(2H,t,J=6.9Hz), 3.32(3H,s), 3.72(2H,t,J=6.9Hz), 8.81(1H,s).

#### 【0434】

##### 参考例 19

エチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシレート(5.1g)とトリエチルアミン(5.6ml)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)にエチル N-イソプロピル-β -アラニネート(3.2g)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)を加え、室温で 20 分攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(50ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、0.88g)とエタノール(50ml)の混合物に加えて 3 時間加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで抽出し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し

ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (50 ml ).

1 hour heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 0.88g ) with in addition to mixture of ethanol (50 ml ).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

It extracted with ethylacetate , washed organic layer with saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, 50 min heating and refluxing it did in residue including 6 Nhydrochloric acid solution (60 ml ).

It made pH 12 including sodium hydroxide , thrice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, recrystallization did residue from diisopropyl ether jp11 and 8 -methyl -2- (trifluoromethyl ) -7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (3.1 g ) as the crystal .

mp.94-96deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 2.82 (2 H, t, J=6.9Hz ), 3.32 (3 H, s ), 3.72 (2 H, t, J=6.9Hz ), 8.81 (1 H, s ).

#### [0434]

##### Reference Example 19

ethyl 4- chloro -2- (trifluoromethyl ) pyrimidine -5-carboxylate (5.1 g ) with in tetrahydrofuran solution (20 ml ) of triethylamine (5.6 ml ) 20 minutesit agitated with room temperature ethyl N- isopropyl -β -alaninate including tetrahydrofuran solution (5 ml )of (3.2 g ).

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (50 ml ).

3 hours heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 0.88g ) with in addition to mixture of ethanol (50 ml ).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

It extracted with ethylacetate , with water one time washed organic layer with twice , saturated saline , dried with

た。

濃縮し、残渣に6N 塩酸水溶液(60ml)を加えて50 分間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで3 回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをジイソプロピルエーテルから再結晶して8-イソプロピル-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.8g)を結晶として得た。

mp. 85-87 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.28(6H,d,J=6.0Hz), 2.74(2H,t,J=8.0Hz), 3.61(2H,t,J=8.0Hz), 5.2-5.35(1H,m), 8.83(1H,s).

#### 【0435】

##### 参考例 20

水素化ナトリウム(油性、60%、14.7g)をヘキサンで洗い、0 deg C でエタノール(300ml)を加えた。

0 deg C で1,1-ジメチルグアニジン硫酸塩(25g)とエトキシメチレンマロン酸ジエチル(37ml)を順に加えた。

エタノール(200ml)を追加した。

室温で1 時間攪拌し、90 分加熱還流した。

濃縮し、残さをエーテルで洗い、濾取した。

固体を水に懸濁させ、酢酸を加えてpH4とした。

酢酸エチルを加えて不溶物を濾取してエチル2-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキシレート(27.6g)を無色結晶として得た。

一方ろ液は分液し、水層を食塩で飽和としてさらに酢酸エチルで3 回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをアセトンで洗い、濾取してさらにエチル2-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキシレート(6.7g)を無色結晶として得た。

mp. 170-171 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.38(3H,t,J=7.2Hz), 3.26(6H,s), 4.36(2H,q,J=7.2Hz), 8.66(1H,s).

magnesium sulfate .

It concentrated, 50 min heating and refluxing it did in residue including 6 N hydrochloric acid solution (60 ml ).

It made pH 12 including sodium hydroxide , thrice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, recrystallization did residue from diisopropyl ether jp11 and 8 -isopropyl -2 - ( trifluoromethyl ) - 7 and 8 -dihydro pyrido [ 2 and 3 - d ] pyrimidine -5 ( 6 H ) -on it acquired ( 3.8 g ) as the crystal .

mp.85-87deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.28 ( 6 H, d, J=6.0Hz ), 2.74 ( 2 H, t, J=8.0Hz ), 3.61 ( 2 H, t, J=8.0Hz ), 5.22 - 5.35 ( 1 H, m ), 8.83 ( 1 H, s ).

#### [0435]

##### Reference Example 20

sodium hydride ( oily , 60% , 14.7g ) was washed with hexane , ethanol ( 300 ml ) was added with 0 deg C .

1 and 1 -dimethyl guanidine sulfate ( 25 g ) with [etokishimechirenmaron ] acid diethyl ( 37 ml ) was added to order with 0 deg C .

ethanol ( 200 ml ) was added.

1 hour it agitated with room temperature , 90 minute heating and refluxing did.

It concentrated, washed residue with ether , filtered.

Suspension doing solid in water, it made pH 4 including acetic acid .

Filtering insoluble matter including ethylacetate , ethyl 2-(dimethylamino) - 4 -hydroxypyrimidine -5-carboxylate it acquired ( 27.6 g ) as colorless crystal .

On one hand separating it does filtrate , water layer with salt furthermore 5 time extractions it is with ethylacetate as saturated .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with acetone , filtered and furthermore ethyl 2- ( dimethylamino ) - 4 -hydroxypyrimidine -5-carboxylate it acquired ( 6.7 g ) as colorless crystal .

mp.170-171deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.38 ( 3 H, t, J=7.2Hz ), 3.26 ( 6 H, s ), 4.36 ( 2 H, q, J=7.2Hz ),

## 【0436】

## 参考例 21

エチル 2-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキシレート(5.3g)とトリエチルアミン(8.7ml)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(40ml)に p-トルエンスルホニルクロリド(5.0g)を加え、室温で 2 時間 40 分攪拌した。

エチル N-メチル-β-アラニネート(58%,5.9g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)を加え、室温で 13 時間攪拌した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで 6 回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(50ml)に溶かした。

この溶液を、水素化ナトリウム(油性、60%、1.1g)とエタノール(50ml)の混合物に加えて 1 時間 加熱還流した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣に 6N 塩酸水溶液(80ml)を加えて 30 分間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH12 とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付し、濃縮して残さをジイソプロピルエーテルから再結晶して 2-(ジメチルアミノ)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.6g)を結晶として得た。

mp. 54-55 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 2.64(2H,t,J=7.2Hz), 3.15(3H,s), 3.23(6H,s), 3.51(2H,t,J=7.2Hz), 8.61(1H,s).

## 【0437】

## 参考例 22

ナトリウムエトキシド(20%、エタノール溶液、73g)のエタノール(400ml)溶液に、0 deg C で S-メチルイソチオ尿素硫酸塩(20g)とエトキシメチレンマロン酸ジエチル(29ml)を順に加えた。

8.66 (1 H, s ).

## [0436]

## Reference Example 21

ethyl 2- (dimethylamino ) - 4 -hydroxypyrimidine -5-carboxylate (5.3 g ) with in N, N- dimethylformamide solution (40 ml ) of triethylamine (8.7 ml )equivalent of 2 hours 40 it agitated with room temperature including p-toluene sulfonyl chloride (5.0 g ).

ethyl N- methyl -;be -alaninate including N, N-dimethylformamide solution (10 ml ) of (58% and 5.9 g ), 13 hours itagitated with room temperature .

It concentrated, diluted with water, 6 times extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted in ethanol (50 ml ).

1 hour heating and refluxing it did this solution , sodium hydride (oily , 60%, 1.1g ) with in addition to mixture of ethanol (50 ml ).

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

thrice it extracted with ethylacetate , washed organic layer together with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, 30 min heating and refluxing it did in residue including 6 N hydrochloric acid solution (80 ml ).

It made pH 12 including sodium hydroxide , thrice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

Attaching on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (Only ethylacetate ), concentrating and recrystallization doing residue from diisopropyl ether jp11 2 - (dimethylamino ) - 8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired(2.6 g ) as crystal .

mp.54-55deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 2.64 ( 2 H, t, J=7.2Hz ), 3.15 ( 3 H, s ), 3.23 ( 6 H, s ), 3.51 ( 2 H, t, J=7.2Hz ), 8.61 ( 1 H, s ).

## [0437]

## Reference Example 22

In ethanol (400 ml ) solution of sodium ethoxide (20%, ethanol solution , 73g ), S-methylisothiourea sulfate (20 g ) with [etokishimechirenmaron ] acid diethyl (29 ml ) was added to order with 0 deg C.

室温で1時間攪拌し、1時間加熱還流した。

濃縮し、残さをエーテルで洗い、濾取した。

この結晶を水に懸濁させ、酢酸を加えてpH4に調整した。

酢酸エチルを加えて分液した。

水層に食塩を加えて飽和とし、さらに酢酸エチルで2回抽出した。

有機層を集めて硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをエーテルで洗い、エチル4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート(14.0g)を無色結晶として得た。

mp. 148-149 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.42(3H,t,J=7.2Hz), 2.60(3H,s), 4.44(2H,q,J=7.2Hz), 8.76(1H,s).

#### 【0438】

##### 参考例 23

エチル4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート(25.0g)とトリエチルアミン(22ml)のテトラヒドロフラン溶液(400ml)に0deg CでエチルN-(2,4-ジメトキシベンジル)-β-アラニネート(87%,33g)を滴下し、室温で12時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で3回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣をエタノール(400ml)に溶解し、0deg Cでナトリウムエトキシド(20%、エタノール溶液、40g)を滴下した。

1時間加熱還流した。

濃縮し、水を加えて酢酸でpH4に調整した。

析出した結晶を濾取し、水で洗ってエチル8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(メチルチオ)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキシレート(40.3g)を黄色結晶として得た。

mp. 145-146 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.22(1.2H,t,J=6.9Hz), 1.28(1.8H,t,J=6.9Hz), 2.47(1.8H,s), 2.55(1.2H,s), 3.50(0.4H,dd,J=5.4Hz,8.4Hz), 3.66(0.4H,dd,J=5.4Hz,13.8Hz), 3.80(3.6H,s), 3.82(2.4H,s), 3.91(0.4H,dd,J=8.4Hz,13.8Hz), 4.09-4.25(2H,m), 4.32(1.2H,s), 4.75(1.2H,s), 4.81(0.4H,d,J=14.7Hz), 4.98(0.4H,d,J=14.7Hz), 6.42-6.47

1 hour it agitated with room temperature, 1 hour heating and refluxing did.

It concentrated, washed residue with ether, filtered.

Suspension doing this crystal in water, you adjusted pH 4 including acetic acid.

separating it did including ethylacetate.

It made saturated in water layer including salt, furthermore the twice extracted with ethylacetate.

Gathering organic layer, it dried with magnesium sulfate.

It concentrated, washed residue with ether, it acquired the ethyl 4-hydroxy-2-(methylthio) pyrimidine-5-carboxylate (14.0 g) as colorless crystal.

mp. 148-149deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz);de 1.42 (3 H, t, J=7.2Hz), 2.60 (3 H, s), 4.44 (2 H, q, J=7.2Hz), 8.76 (1 H, s).

#### [0438]

##### Reference Example 23

ethyl 4-chloro-2-(methylthio) pyrimidine-5-carboxylate (25.0 g) with in tetrahydrofuran solution (400 ml) of triethylamine (22 ml) ethyl N-(2 and 4-dimethoxy benzyl)-the;be-alaninate it dripped (87% and 33 g) with 0 deg C, 12 hours agitated with room temperature.

It concentrated, diluted with ethylacetate, with water one time washed with thrice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, melted residue in ethanol (400 ml), dripped sodium ethoxide (20%, ethanol solution, 40g) with 0 deg C.

1 hour heating and refluxing it did.

It concentrated, it adjusted pH 4 with acetic acid including the water.

It filtered crystal which it precipitated, washed with water and ethyl 8-(2 and 4-dimethoxy benzyl)-2-(methylthio)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-6-carboxylate (40.3 g) as the yellow crystal.

mp. 145-146deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz);de 1.22 (1.2 H, t, J=6.9Hz), 1.28 (1.8 H, t, J=6.9Hz), 2.47 (1.8 H, s), 2.55 (1.2 H, s), 3.50 (0.4 H, dd, J=5.4Hz, 8.4Hz), 3.66 (0.4 H, dd, J=5.4Hz, 13.8Hz), 3.80 (3.6 H, s), 3.82 (2.4 H, s), 3.91 (0.4 H, dd, J=8.4Hz, 13.8Hz), 4.09-4.25 (2 H, m), 4.32 (1.2 H, s), 4.75 (1.2 H, s), 4.81 (0.4 H, d, J=14.7Hz), 4.98 (0.4 H, d, J=14.7Hz), 6.42-6.47 (2 H, m),

(2H,m), 7.14-7.19(1H,m), 8.21(0.6H,s), 8.61(0.4H,s).

#### 【0439】

##### 参考例 24

エチル 8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(メチルチオ)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキシレート(40.3g)のジメチルスルホキシド溶液(400ml)に水(7ml)と食塩(57.0g)を加え、アルゴン雰囲気下で 160 deg C で 3 時間攪拌した。

水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗った。

有機層中の固体を濾取し、8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(メチルチオ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(9.4g)を黄色結晶として得た。

一方ろ液は飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをエーテルで洗い、さらに 8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(メチルチオ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(21.1g)を黄色結晶として得た。

mp. 151-152 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 2.54(3H,s), 2.62(2H,t,J=7.5Hz), 3.57(2H,t,J=7.5Hz), 3.81(3H,s), 3.82(3H,s), 4.88(2H,s), 6.44-6.48(2H,m), 7.21(1H,d,J=7.8Hz), 8.59(1H,s).

#### 【0440】

##### 参考例 25

7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(1.89g)、マレイン酸(2.5g)、炭酸カルシウム(5.3g)、10% Pd/C(0.6g)、パラジウム黒(0.2g)の混合物の水溶液(40ml)を 13 時間加熱還流した。

水酸化ナトリウムを加えて pH11 とし、濾過した。ろ液を酢酸で中和した。

濃縮し、クロロホルム-メタノール(10:1)溶液に懸濁させて塩基性シリカゲルを通じて濾過した。

ろ液を濃縮し、オキシ塩化リン(20ml)を 0 deg C で加えた。

室温で 90 分攪拌した。

氷に注ぎ、水酸化ナトリウムで中和した。

7.14 - 7.19 (1 H, m ), 8.21 (0.6 H, s ), 8.61 (0.4 H, s ).

#### [0439]

##### Reference Example 24

ethyl 8- ( 2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 - (methylthio ) - 5 -oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido in dimethyl sulfoxide solution (400 ml ) of [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylate (40.3 g ) under argon atmosphere 3 hours it agitated with 160 deg C water (7 ml ) withincluding salt (57.0 g ).

separating it did including water and ethylacetate .

organic layer with water one time was washed with twice , saturated saline .

It filtered solid in organic layer , 8 - ( 2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 - (methylthio ) - 7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 ( 6 H ) -on it acquired (9.4 g ) as yellow crystal .

On one hand, you washed filtrate with saturated saline , dried with the magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with ether , furthermore 8 - ( 2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 - (methylthio ) - 7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 ( 6 H ) -on it acquired (21.1 g ) as yellow crystal .

mp.151-152deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz);de 2.54 (3 H, s ), 2.62 (2 H, t, J=7.5Hz), 3.57 (2 H, t, J=7.5Hz), 3.81 (3 H, s ), 3.82 (3 H, s ), 4.88 (2 H, s ), 6.44 - 6.48 (2 H, m ), 7.21 (1 H, d, J=7.8Hz), 8.59 (1 H, s ).

#### [0440]

##### Reference Example 25

7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 ( 6 H ) -on (1.89 g ), maleic acid (2.5 g ), calcium carbonate (5.3 g ),10% Pd /C (0.6 g ), aqueous solution (40 ml ) of mixture of palladium black (0.2 g ) was done 13hour heating and refluxing .

It made pH 11 including sodium hydroxide , filtered.

filtrate was neutralized with acetic acid .

It concentrated, suspension did in chloroform -methanol (10: 1) solution and itfiltered via basic silica gel .

filtrate was concentrated, phosphorous oxychloride (20 ml ) was added with 0 deg C.

90 minutes it agitated with room temperature .

You poured to ice , neutralized with sodium hydroxide .

酢酸エチルで 5 回抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付して 5-クロロピリド[2,3-d]ピリミジン(0.12g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 7.70(1H,d,J=5.1Hz), 9.21(1H,d,J=5.1Hz), 9.23(1H,s), 9.86(1H,s).

#### 【0441】

##### 参考例 26

4-クロロベンゼンチオール(7.1g)の 10%水酸化ナトリウム水溶液(100ml)にテトラブチルアンモニウムブロミド(0.79g)を加え、室温で 10 分攪拌した。

0 deg C で 1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(5.2ml)のトルエン溶液(10ml)を滴下し、室温で 2 時間 30 分攪拌した。

酢酸エチルと水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをヘキサンから再結晶して 1-クロロ-4-[(4-ニトロフェニル)チオ]ベンゼン(12.5g)を結晶として得た。

mp. 86-87 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 7.16-7.21(2H,m), 7.40-7.50(4H,m), 8.06-8.11(2H,m).

#### 【0442】

##### 参考例 27

1-クロロ-4-[(4-ニトロフェニル)チオ]ベンゼン(12.3g)のエタノール溶液(80ml)に酢酸(80ml)を加え、80 deg C で加熱した。

還元鉄を少しづつ加えた。

発泡が始まつたら室温に温度を下げ、さらに少しづつ還元鉄を合計 7.8g 加えた。

還元鉄を全て加え、発泡がおさまつたら再び 80 deg C で 3 時間加熱した。

不溶物を濾去し、ろ液を濃縮した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、さらに不溶物を濾去した。

ろ液を分液し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

5 times it extracted with ethylacetate , dried organic layer together with the magnesium sulfate .

Attaching on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (Only ethylacetate ), 5 -chloro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine (0.12 g ).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 7.70 (1 H, d, J=5.1Hz ), 9.21 (1 H, d, J=5.1Hz ), 9.23 (1 H, s ), 9.86 (1 H, s ).

#### 【0441】

##### Reference Example 26

4 -chlorobenzene thiol in 10% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml ) of (7.1 g ) 10 min it agitated with room temperature including [totorabuchiruanmoniumuburomido ] (0.79 g ).

1 -fluoro -4- nitrobenzene it dripped toluene solution (10 ml ) of (5.2 ml ) with 0 deg C, equivalent of 2 hours 30 agitation with room temperature .

separating it did including ethylacetate , and water washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, recrystallization did residue from hexane and 1 -chloro -4- it acquired [ (4 -nitrophenyl ) thio ] benzene (12.5 g ) as crystal .

mp.86-87deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 7.16 - 7.21 (2 H, m ), 7.40 - 7.50 (4 H, m ), 8.06 - 8.11 (2 H, m ).

#### 【0442】

##### Reference Example 27

1 -chloro -4- it heated to ethanol solution (80 ml ) of [ (4 -nitrophenyl ) thio ] benzene (12.3 g ) with 80 deg C including acetic acid (80 ml ).

reduced iron was added little by little.

When foaming started, temperature was lowered to room temperature , furthermore reduced iron total 7.8g was added little by little.

When reduced iron all was added and foaming was settled, again 3 hours it heated with 80 deg C.

insoluble matter was filtered, filtrate was concentrated.

Including saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution and ethylacetate , furthermore insoluble matter was filtered.

separating it did filtrate , with water one time washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、濃縮した。

残さをヘキサン-酢酸エチルから再結晶して 4-[4-クロロフェニル]チオ]アニリン(7.77g)を結晶として得た。

mp. 60-61 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 3.83(2H,brs), 6.64 -6.71(2H,m), 6.99-7.06(2H,m), 7.13-7.20(2H, m), 7.26-7.33(2H,m).

#### 【0443】

##### 参考例 28

ベンゼンチオール(9.3ml)、テトラブチルアンモニウムブロミド(1.46g)、10%水酸化ナトリウム水溶液(180ml)の混合物に 0 deg C で 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼン(17.4g)のトルエン溶液(50ml)を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。

酢酸エチルを加え、分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して 4-クロロ-2-ニトロ-1-(フェニルチオ)ベンゼン(24.5g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 6.79(1H,d,J=8.8Hz), 7.29(1H,dd,J=2.6Hz,8.8Hz), 7.43-7.62(5H, m), 8.22(1H,d,J=2.6Hz).

#### 【0444】

##### 参考例 29

4-クロロ-2-ニトロ-1-(フェニルチオ)ベンゼン(24.5 g)のエタノール溶液(150ml)に酢酸(150ml)を加え、80 deg C で加熱した。

還元鉄を少しづつ加えた。

発泡が始またら室温に温度を下げ、さらに少しづつ還元鉄を合計 15.4g 加えた。

還元鉄を全て加え、発泡がおさまったら再び 80 deg C に昇温し、4 時間加熱した。

不溶物を濾去し、ろ液を濃縮した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、さらに不溶物を濾去した。

ろ液を分液し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1 ), concentrated.

recrystallization doing residue from hexane -ethylacetate , 4 - it acquired [ (4 -chlorophenyl ) thio ] aniline (7.77 g ) as crystal .

mp.60-61deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 3.83 ( 2 H, brs ), 6.64 - 6.71 ( 2 H, m ), 6.99 - 7.06 ( 2 H, m ), 7.13 - 7.20 ( 2 H, m ), 7.26 - 7.33 ( 2 H, m ).

#### [0443]

##### Reference Example 28

benzenethiol (9.3 ml ), [tectorabuchiruanmoniumuburomido ] (1.46 g ), in mixture of 10% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (180 ml ) 1 and 4 -dichloro -2-nitrobenzene itdripped toluene solution (50 ml ) of (17.4 g ) with 0 deg C, 3 hours agitated with the room temperature .

Including ethylacetate , separating it did.

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

Concentrating, 4 -chloro -2- nitro -1- it acquired (phenylthio ) benzene (24.5 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 6.79 ( 1 H, d, J=8.8Hz ), 7.29 ( 1 H, dd, J=2.6Hz , 8.8Hz ), 7.43 - 7.62 ( 5 H, m ), 8.22 ( 1 H, d, J=2.6Hz ).

#### [0444]

##### Reference Example 29

4 -chloro -2- nitro -1- it heated to ethanol solution (150 ml ) of (phenylthio ) benzene (24.5 g ) with 80 deg C including acetic acid (150 ml ).

reduced iron was added little by little.

When foaming started, temperature was lowered to room temperature , furthermore reduced iron total 15.4g was added little by little.

When reduced iron all was added and foaming was settled, temperature rise it did again in 80 deg C, 4 hours heated.

insoluble matter was filtered, filtrate was concentrated.

Including saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution and ethylacetate , furthermore insoluble matter was filtered.

separating it did filtrate , with water one time washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

濃縮し、残さをヘキサン-酢酸エチルから再結晶して 5-クロロ-2-(フェニルチオ)アニリン(18.4g)を結晶として得た。

mp. 65-66 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 4.35(2H,brs), 6.69 -6.78(2H,m), 7.03-7.29(5H,m), 7.37(1H,d,J=8.0 Hz).

#### 【0445】

##### 参考例 30

4-クロロベンゼンチオール(19.1g)のエタノール溶液(130ml)に酸化銅(I)(9.5g)を加え、16 時間加熱還流した。

固体を濾取し、エタノールで洗い乾燥した。

これをキノリン(120ml)に加え、さらに 1-ブロモ-3-ニトロベンゼン(25g)、ピリジン(36ml)を加えて 170 deg C で 12 時間攪拌した。

温かいうちに、氷を加えた濃塩酸に注いだ。

酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して 1-[(4-クロロフェニル)チオ]-3-ニトロベンゼン(26.3g)を結晶として得た。

mp. 56-58 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 7.30-7.53(6H,m), 8.00-8.06(2H,m).

#### 【0446】

##### 参考例 31

1-[(4-クロロフェニル)チオ]-3-ニトロベンゼン(26.1g)のエタノール溶液(160ml)に酢酸(160ml)を加え、80 deg C で加熱した。

還元鉄(16.5g)を少しづつ加え、80 deg C で 1 時間加熱した。

不溶物を濾去し、ろ液を濃縮した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、さらに不溶物を濾去した。

ろ液を分液し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)に付した。

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ethylacetate and 5 -chloro -2- it acquired (phenylthio ) aniline (18.4 g ) as crystal .

mp.65-66deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 4.35 ( 2 H , brs ), 6.69 - 6.78 ( 2 H , m ), 7.03 - 7.29 ( 5 H , m ), 7.37 ( 1 H , d, J=8.0Hz ).

#### [0445]

##### Reference Example 30

4 -chlorobenzene thiol 16 hour heating and refluxing it made ethanol solution (130 ml ) of (19.1 g ) including the copper (I ) oxide (9.5 g ).

It filtered solid , washed dried with ethanol and.

12 hours it agitated with 170 deg C this in addition to quinoline (120 ml ), furthermore 1 -bromo -3- nitrobenzene (25 g ), including pyridine (36 ml ).

While being warm, you poured to concentrated hydrochloric acid which adds ice .

separating it did including ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, 1 - [ (4 -chlorophenyl ) thio ] - 3 -nitrobenzene it acquired (26.3 g ) as crystal .

mp.56-58deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 7.30 - 7.53 ( 6 H , m ), 8.00 - 8.06 ( 2 H , m ).

#### [0446]

##### Reference Example 31

1 - [ (4 -chlorophenyl ) thio ] - 3 -nitrobenzene it heated to ethanol solution (160 ml ) of (26.1 g ) with 80 deg C including acetic acid (160 ml ).

It added reduced iron (16.5 g ) little by little, 1 hour heated with 80 deg C.

insoluble matter was filtered, filtrate was concentrated.

Including saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution and ethylacetate , furthermore insoluble matter wasfiltered.

separating it did filtrate , with water one time washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =4 : 1 ).

濃縮し、残さをヘキサン-イソプロピルエーテルから再結晶して3-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(5.1g)を結晶として得た。

母液からさらに2番晶を得た(4.7g)。

mp. 61-62 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 3.67(2H,brs), 6.57(1H,ddd,J=1.0Hz,2.6Hz,8.0Hz).6.64(1H,t,J=2.0Hz), 6.70-6.75(1H,m), 7.10(1H,t,J=8.0Hz), 7.26(4H,s).

#### 【0447】

##### 参考例 32

4-[(2-ニトロフェニル)チオ]フェノール(5.0g)、エタノール(85ml)、水(15ml)、還元鉄(6.7g)、塩化カルシウム(1.1g)を混ぜて3時間加熱還流した。

セライト濾過し、ろ液を濃縮した。

酢酸エチルを加えて水で1回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをジイソプロピルエーテルから再結晶して4-[(2-アミノフェニル)チオ]フェノール(3.21g)を結晶として得た。

mp. 124-125 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 4.27(2H,brs), 5.02(1H,brs), 6.65-6.78(4H,m), 7.02-7.08(2H,m), 7.15-7.23(1H,m), 7.40(1H,dd,J=1.8Hz,7.6Hz).

#### 【0448】

##### 参考例 33

(4-ニトロフェニル)メタノール(4.7g)とトリエチルアミン(5.2ml)のテトラヒドロフラン溶液(100ml)に0deg Cでメタンスルホニルクロリド(2.6ml)を滴下した。

0 deg Cで20分攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、4-ニトロベンジルメタンスルホネート(7.0g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 3.07(3H,s), 5.34(2H,s), 7.57-7.64(2H,m), 8.24-8.30(2H,m).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane-isopropyl ether and 3 - itacquired [ (4 -chlorophenyl ) thio ] aniline (5.1 g ) as crystal .

Furthermore second crystal was acquired from mother liquor (4.7 g ).

mp.61-62deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 3.67 ( 2 H , brs ), 6.57 ( 1 H , ddd , J=1.0Hz , 2.6Hz , 8.0Hz ). 6.64 ( 1 H , t , J=2.0Hz ) 6.70 - 6.75 ( 1 H , m ), 7.10 ( 1 H , t , J=8.0Hz ), 7.26(4 H , s ).

#### [0447]

##### Reference Example 32

4 - [ (2 -nitrophenyl ) thio ] phenol (5.0 g ), ethanol (85 ml ), water (15 ml ), reduced iron (6.7 g ), mixing calcium chloride (1.1 g ), 3 hours heating and refluxing it did.

celite filtration it did, concentrated filtrate .

With water one time you washed with one time , saturated saline including the ethylacetate , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, recrystallization did residue from diisopropyl ether jp11 and 4 - itacquired [ (2 -amino phenyl ) thio ] phenol (3.21 g ) as crystal .

mp.124-125deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 4.27 ( 2 H , brs ), 5.02 ( 1 H , brs ), 6.65 - 6.78 ( 4 H , m ), 7.02 - 7.08 ( 2 H , m ), 7.15 - 7.23 ( 1 H , m ), 7.40 ( 1 H , dd , J=1.8Hz , 7.6Hz ).

#### [0448]

##### Reference Example 33

(4 -nitrophenyl ) methanol (4.7 g ) with in tetrahydrofuran solution (100 ml ) of triethylamine (5.2 ml ) methane sulfonyl chloride (2.6 ml ) wasdripped with 0 deg C.

20 minutes it agitated with 0 deg C.

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, 4 -nitrobenzyl methane sulfonate it acquired (7.0 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 3.07 ( 3 H , s ), 5.34 ( 2 H , s ), 7.57 - 7.64 ( 2 H , m ), 8.24 - 8.30 ( 2 H , m ).

## [0449]

## 参考例 34

水素化ナトリウム(油性、60%、1.4g)をヘキサンで洗い、テトラヒドロフラン(100ml)に懸濁させた。

0 deg C で 3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール(6.8g)を加え、室温で 30 分攪拌した。

0 deg C で 4-ニトロベンジルメタンスルホネート(7.0g)を加え、室温で 4 時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルを加えて水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(85ml)、水(15ml)、還元鉄(10 g)、塩化カルシウム(1.7g)を加えて 2 時間加熱還流した。

セライト濾過し、ろ液を濃縮した。

酢酸エチルを加えて水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをジエチルエーテルで洗って 4-[ (3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル ] アニリン(1.86g)を結晶として得た。

mp. 129-131 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 3.60(2H,brs), 5.27(2H,s), 6.59(2H,d,J=8.8Hz), 6.63(1H,s), 6.92(2H,d,J=8.8Hz), 7.30-7.45(8H,m), 7.87(2H,dd,J=1.2Hz,8.2Hz).

## [0450]

## 参考例 35

t-ブチル 4-[(5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセチル]-1-ピペラジンカルボキシレート(4.13g)を酢酸エチル(20ml)にとかし、4N 塩酸(酢酸エチル溶液、20ml)を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。

析出した結晶を濾取して N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(3.93g)を無色結晶として得た。

mp. 156-158 deg C

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Cl·3HCl·3H<sub>2</sub>O として

## [0449]

## Reference Example 34

You washed sodium hydride (oily , 60%, 1.4g ) with hexane , suspension did in the tetrahydrofuran (100 ml ).

With 0 deg C 30 minutes it agitated with room temperature 3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole including (6.8 g ).

With 0 deg C 4 hours it agitated with room temperature 4 -nitrobenzyl methane sulfonate including the(7.0 g ).

It concentrated, with water one time it washed with thrice , saturated saline including ethylacetate , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, 2 hours heating and refluxing it did ethanol (85 ml ), water (15 ml ), reduced iron (10 g ), including calcium chloride (1.7 g ).

celite filtration it did, concentrated filtrate .

With water one time you washed with thrice , saturated saline including the ethylacetate , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with diethyl ether and 4 - it acquired[ (3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole -1- yl ) methyl ] aniline (1.86 g ) as crystal .

mp.129-131deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); de 3.60 (2 H, brs), 5.27 (2 H, s), 6.59 (2 H, d, J=8.8Hz), 6.63 (1 H, s), 6.92 (2 H, d, J=8.8Hz), 7.30 - 7.45(8 H, m), 7.87 (2 H, dd, J=1.2Hz, 8.2Hz).

## [0450]

## Reference Example 35

t-butyl 4- [ (5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetyl ] - 1 -piperazine carboxylate it melted (4.13 g ) in ethylacetate (20 ml ), dripped 4 N hydrochloric acid (ethylacetate solution , 20ml ), 1 hour agitated with room temperature .

Filtering crystal which it precipitated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (3.93 g ) as colorless crystal .

mp.156-158deg C

elemental analysis values  
C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Cl·3HCl  
\*3H<sub>2</sub>O doing

Calcd. C,47.57; H,5.83; N,12.80; Cl,21.60.  
Found C,47.58; H,5.94; N,13.10; Cl,21.62.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz) δ 1.80-1.96(1H,m), 2.04-2.16(1H,m), 2.52(3H,s), 2.96-3.24(5H,m), 3.52-3.82(6H,m), 4.76(2H,brs), 6.30(1H, dd,J=1.8Hz,7.8Hz), 6.48(1H,t,J=2.1Hz), 6.61(1H,d,J=9.9Hz), 6.95-6.98(1H,m), 7.04(1H,t,J=2.1Hz), 7.15-7.20(2H,m), 7.41(1H,t,J=8.1Hz), 8.03(1H,s), 9.62(1H,brs).

#### 【0451】

##### 参考例 36

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オーン(1.0g)のメタノール溶液(20ml)に水素化ホウ素ナトリウム(0.35g)を加え、室温で30分攪拌した。

濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルのみから酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで洗って2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.86g)を無色結晶として得た。

mp. 159-160 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.78-1.89(1H,m), 2.01-2.09(1H,m), 2.44(3H,s), 3.38-3.46(1H,m), 3.56-3.64(1H,m), 4.78(1H,t,J=3.6Hz), 5.75(1H,brs), 7.96(1H,s).

#### 【0452】

##### 参考例 37

2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.80g)のトルエン溶液(20ml)にジフェニルホスホリルアジド(1.24ml)と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.86ml)を加え、室温で1時間攪拌した。

水を加えて5分間攪拌した後、酢酸エチルを加えて分液した。

水層に食塩を加えて飽和とし、さらに酢酸エチルで2回抽出した。

有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルのみ)に付し、濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して5-アジド-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(0.37g)を無色結晶として得た。

Calcd.C, 47.57;H, 5.83;N, 12.80;Cl, 21.60.

FoundC, 47.58;H, 5.94;N, 13.10;Cl, 21.62.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>, 300MHz );δ 1.80 - 1.96 (1 H, m ), 2.04 - 2.16 (1 H, m ), 2.52 (3 H, s ), 2.96 - 3.24 (5 H, m ), 3.52 - 3.82 (6 H, m ), 4.76 (2 H, brs ), 6.30 (1 H, dd, J=1.8Hz , 7.8Hz ), 6.48 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.61 (1 H, d, J=9.9Hz ), 6.95 - 6.98 (1 H, m ), 7.04 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.15 - 7.20 (2 H, m ), 7.41 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.03 (1 H, s ), 9.62 (1 H, brs ).

#### 【0451】

##### Reference Example 36

2-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5 (6H)-on in methanol solution (20 ml ) of (1.0 g ) 30 minutes it agitated with room temperature including sodium borohydride \* (0.35 g ).

It concentrated, residue attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (From only basic , ethylacetate ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, washed residue with isopropyl ether and 2-[mechiruu ] 5, 6, 7and 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d ] pyrimidine -5-ol (0.86 g ) as colorless crystal .

mp.159-160deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );δ 1.78 - 1.89 (1 H, m ), 2.01 - 2.09 (1 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 3.38 - 3.46 (1 H, m ), 3.56 - 3.64 (1 H, m ), 4.78 (1 H, t, J=3.6Hz ), 5.75 (1 H, brs ), 7.96 (1 H, s ).

#### 【0452】

##### Reference Example 37

2-methyl-5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido in toluene solution (20 ml ) of [2 and 3-d ] pyrimidine -5-ol (0.80 g ) 1 hour it agitated with room temperature diphenyl phosphoryl azide azido (1.24 ml ) with 1 and 8-diazabicyclo [5.4.0] -7-undecene including the(0.86 ml ).

Including water separating it did 5 min after agitating,including ethylacetate .

It made saturated in water layer including salt , furthermore the twice extracted with ethylacetate .

It adjusted organic layer , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (Only basic , ethylacetate ), concentrated, recrystallization did residue from ethylacetate -hexane and 5 -azido -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine (0.37 g ) as colorless crystal .

母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみから酢酸エチル:エタノール=5:1)に付し、濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで洗ってさらに 5-アジド-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(0.12g)を無色結晶として得た。

mp. 122-123 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.86-1.97(1H,m), 2.00-2.08(1H,m), 2.49(3H,s), 3.42-3.58(2H,m), 4.12(1H,t,J=3.6Hz), 5.81(1H,brs), 8.06(1H,s).

#### 【0453】

##### 参考例 38

水素化リチウムアルミニウム(0.24g)のテトラヒドロフラン(10ml)懸濁液に 0 deg C で 5-アジド-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(0.40g)を加え、0 deg C で 1 時間攪拌した。

0 deg C で 1N 水酸化ナトリウム水溶液を発泡がおさまるまで加え、5 分間攪拌した。

セライトを通じてろ過した。

一方、セライト上の残渣はメタノールで洗い、洗液を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、先のろ液と混ぜ、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルのみから酢酸エチル:エタノール=5:1)に付し、濃縮して 2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.14g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.6-2.0(2H,m), 2.45(3H,s); 3.4-3.5(1H,m), 3.5-3.6(1H,m), 4.02(1H,brs), 5.89(1H,brs), 8.07(1H,s).

#### 【0454】

##### 参考例 39

エチル (2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.50g)のエタノール溶液(10ml)に水素化ホウ素ナトリウム(0.11g)を加え、室温で 2 時間攪拌した。

濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、エチル (5-ヒドロキシ-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.49g)を油状物として得た。

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (From only ethylacetate ethylacetate :ethanol =5:1 ), concentrated mother liquor , washed residue with isopropyl ether and furthermore 5 -azido -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine (0.12 g ) as colorless crystal .

mp.122-123deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.86 - 1.97 ( 1 H, m ), 2.00 - 2.08 ( 1 H, m ), 2.49 ( 3 H, s ), 3.42 - 3.58 ( 2 H, m ), 4.12 ( 1 H, t, J=3.6Hz ), 5.81 ( 1 H, brs ), 8.06 ( 1 H, s ).

#### [0453]

##### Reference Example 38

In tetrahydrofuran (10 ml ) suspension of lithium aluminum hydride Niu \* (0.24 g ) with 0 deg C 1 hour itagitated with 0 deg C 5 -azido -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido including [2 and 3 -d ] pyrimidine (0.40 g ).

Until foaming is settled, it added 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid with 0 deg C, 5 min agitated.

It filtered via celite .

On one hand, you washed residue on celite with methanol ,concentrated washing liquid , melted in ethylacetate , mixed with filtrate ahead, dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (From only basic , ethylacetate ethylacetate :ethanol =5:1 ), concentrated and 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.14 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.6 - 2.0 ( 2 H, m ), 2.45 ( 3 H, s ), 3.4 - 3.5 ( 1 H, m ), 3.5 - 3.6 ( 1 H, m ), 4.02 ( 1 H, brs ), 5.89 ( 1 H, brs ), 8.07 ( 1 H, s ).

#### [0454]

##### Reference Example 39

In ethanol solution (10 ml ) of ethyl (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetate (0.50 g ) 2 hours it agitated with the room temperature including sodium borohydride \* (0.11 g ).

It concentrated, residue attached on [shirikagerukaramukomatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, it acquired ethyl (5 -hydroxy -2- methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetate (0.49 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.28(3H,t,J=7.2Hz), 1.87-1.98(1H,m), 2.00-2.07(1H,m), 2.41(3H,s), 3.29-3.36(1H,m), 3.66-3.75(1H,m), 4.20(2H,q,J=7.2Hz), 4.38(2H,s), 4.71-4.73(1H,m), 7.88(1H,s).

#### 【0455】

##### 参考例 40

エチル (5-ヒドロキシ-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.49g)のトルエン溶液(10ml)にジフェニルホスホリルアジド(0.50ml)と 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.34ml)を加え、室温で 12 時間攪拌した。

水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付し、濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで洗ってエチル (5-アジド-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.30g)を無色結晶として得た。

mp. 104-105 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.28(3H,t,J=7.4Hz), 2.00-2.78(2H,m), 2.47(3H,s), 3.29-3.40(1H,m), 3.61-3.74(1H,m), 4.21(2H,q,J=7.4Hz), 4.34(1H,d,J=17.2Hz), 4.45(1H,d,J=17.2Hz), 4.61(1H,t,J=4.0Hz), 8.04(1H,s).

#### 【0456】

##### 参考例 41

4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(1.8g)、トリエチルアミン(4.2ml)を DMF(25ml)に溶かし、氷冷下、塩化トシリ(1.9g)を加え、室温で 1 時間攪拌した。

4-(プロピルアミノ)酪酸 t-ブチル(2.0g)の DMF(20ml)溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗净後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-(5-エトキシカルボニル-2-メチルピリミジン-4-イル)-4-(プロピルアミノ)酪酸 t-ブチル(1.1g)を淡褐色

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); de 1.28 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.87 - 1.98 (1 H, m ), 2.00 - 2.07 (1 H, m ), 2.41 (3 H, s ), 3.29 -3.36 (1 H, m ), 3.66 - 3.75 (1 H, m ), 4.20 (2 H, q, J=7.2Hz), 4.38 (2 H, s ), 4.71 - 4.73 (1 H, m ), 7.88 (1 H, s ).

#### [0455]

##### Reference Example 40

In toluene solution (10 ml ) of ethyl (5 -hydroxy -2- methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetate (0.49 g ) 12 hours it agitated with the room temperature diphenyl phosphoryl azide (0.50 ml ) with 1 and 8 -diazabicyclo [5.4 . 0] - 7 -undecene including (0.34 ml ).

separating it did including water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (Only ethylacetate ), concentrated, washed residue with the isopropyl ether and it acquired ethyl (5 -azido -2- methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetate (0.30 g ) as colorless crystal .

mp.104-105deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); de 1.28 (3 H, t, J=7.4Hz), 2.00 - 2.78 (2 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.29 - 3.40 (1 H, m ), 3.61 -3.74 (1 H, m ), 4.21 (2 H, q, J=7.4Hz), 4.34 (1 H, d, J=17.2Hz), 4.45 (1 H, d, J=17.2Hz), 4.61 (1 H, t, J=4.0Hz), 8.04 (1 H, s ).

#### [0456]

##### Reference Example 41

4 -hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (1.8 g ), it melted triethylamine (4.2 ml ) in DMF (25 ml ), 1 hour itagitated with room temperature including under ice cooling , tosyl chloride (1.9 g ).

4 - Including DMF (20 ml ) solution of (propyl amino ) butanoic acid t-butyl (2.0 g ), 3 hours itagitated with room temperature .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- (5 -ethoxy carbonyl -2- methyl pyrimidine -4- yl ) - 4 - itacquired (propyl amino )

色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.44 (9 H, s), 1.56-1.67 (2H, m), 1.85-1.93 (2H, m), 2.23 (2H, t, J= 7.4 Hz), 2.50 (3H, s), 3.35 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.54 (2H, t, J = 7.1Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.48 (1H, s).

#### 【0457】

##### 参考例 42

N-(5-エトキシカルボニル-2-メチルピリミジン-4-イル)-4-(プロピルアミノ)酪酸 t-ブチル(1.1g)をエタノール(25ml)に溶かし、カリウム t-ブキシド(0.1g)を加え、50 deg C、2 時間加熱した。

溶媒を留去し、1N クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣に6N 塩酸(10ml)を加え、100 deg C、1 時間加熱した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、2-メチル-9-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.3g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.64-1.74 (2H, m), 2.30-2.38 (2 H, m), 2.54 (3H, s), 2.74 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.39 (2H, t, J= 6.5 Hz), 3.73-3.78 (2H, m), 8.58 (1H, s).

#### 【0458】

##### 参考例 43

2-エチル-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸エチル(20g)、トリエチルアミン(28ml)をDMF(80ml)に溶かし、氷冷下、塩化トシル(20g)を加え、室温で3時間攪拌した。

1-エチル-2-ピロリドン(15g)を4N 水酸化ナトリウム水溶液(75ml)に加え、8時間、還流した。

butanoic acid t-butyl (1.1 g ) as light brown oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 0.85 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.37 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.44 (9 H, s ), 1.56 - 1.67 (2 H, m ), 1.85 - 1.93(2 H, m ), 2.23 (2 H, t, J=7.4Hz ), 2.50 (3 H, s ), 3.35 (2 H, t, J=7.5Hz ), 3.54 (2 H, t, J=7.1Hz ), 4.32 (2 H, q, J=7.1Hz ), 8.48 (1 H, s ).

#### [0457]

##### Reference Example 42

N- (5 -ethoxy carbonyl -2- methyl pyrimidine -4- yl ) - 4 - it melted (propyl amino ) butanoic acid t-butyl (1.1 g ) in ethanol (25 ml ), 50 deg C, 2 hours it heated including potassium t-butoxide (0.1 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including 1 Ncitric acid aqueous solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

100 deg C, 1 hour it heated to residue including 6 Nhydrochloric acid (10 ml ).

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), 2 -methyl -9-propyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired the[pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.3 g ) as colorless oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 0.99 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.64 - 1.74 (2 H, m ), 2.30 - 2.38 (2 H, m ), 2.54 (3 H, s ), 2.74(2 H, t, J=7.5Hz ), 3.39 (2 H, t, J=6.5Hz ), 3.73 - 3.78 (2 H, m ), 8.58 (1 H, s ).

#### [0458]

##### Reference Example 43

2 -ethyl -4- hydroxypyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (20 g ), it melted triethylamine (28 ml ) in DMF (80 ml ), 3 hours itagitated with room temperature including under ice cooling , tosyl chloride (20 g ).

1 -ethyl -2- pyrrolidone (15 g ) in addition to 4 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (75 ml ), 8 -hour , reflux it did.

溶媒を留去、残渣を DMF(100ml)に懸濁し、先の反応液中に氷冷下加えた。

室温、3時間攪拌後、溶媒を留去した。

水を加え、酢酸エチルで洗浄後、1N クエン酸水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を DMF(250ml)に溶かし、炭酸カリウム(28g)、ヨウ化エチル(11ml)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-(5-エトキシカルボニル-2-エチルピリミジン-4-イル)-4-(エチルアミノ)酪酸エチル(21g)を淡褐色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14-1.47 (12 H, m), 1.63-2.05 (2H, m), 2.33 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.78 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.45 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.57 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.09-4.17 (2H, m), 4.33 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.51 (1H, s).

#### 【0459】

##### 参考例 44

N-(5-エトキシカルボニル-2-エチルピリミジン-4-イル)-4-(エチルアミノ)酪酸エチル(21g)を DMF (200ml)に溶かし、カリウム t-ブтокシド(8.5g)を加え、80 deg C、2時間加熱した。

溶媒を留去し、1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡褐色オイル(12g)を得た。

オイル(2g)に 6N 塩酸(10ml)を加え、100 deg C、1時間加熱した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル

It removed solvent , suspension did residue in DMF (100 ml ), under ice cooling added in reaction mixture ahead.

After room temperature , 3 hours agitating, solvent was removed.

Including water, after washing, it neutralized with ethylacetate making use of 1 N citric acid aqueous solution , extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It melted residue in DMF (250 ml ), overnight it agitated with the room temperature potassium carbonate (28 g ), including ethyl iodide (11 ml ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- (5 -ethoxy carbonyl -2- ethyl pyrimidine -4- yl ) - 4 - it acquired (ethylamino ) ethyl butyrate (21 g ) as light brown oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.14 - 1.47 (12 H, m). 1.63 - 2.05 (2 H, m), 2.33 (2 H, t, J=7.5Hz), 2.78 (2 H, q, J=7.6Hz), 3.45(2 H, q, J=7.0Hz), 3.57 (2 H, t, J=7.5Hz), 4.09 - 4.17 (2 H, m), 4.33 (2 H, q, J=7.2Hz), 8.51 (1 H, s).

#### [0459]

##### Reference Example 44

N- (5 -ethoxy carbonyl -2- ethyl pyrimidine -4- yl ) - 4 - it melted (ethylamino ) ethyl butyrate (21 g ) in DMF (200 ml ), 80 deg C, 2 hours it heated including potassium t-butoxide (8.5 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including 1 Nhydrochloric acid .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), light brown oyl (12 g ) wasacquired.

100 deg C, 1 hour it heated to oyl (2 g ) including 6 Nhydrochloric acid (10 ml ).

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted

で抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(1.4g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24-1.34 (6H, m), 2.29-2.38 (2H, m), 2.72-2.85 (4H, m), 3.38 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.86 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.61 (1H,s).

#### 【0460】

##### 参考例 45

2-エチル-4-ヒドロキシ-ピリミジン-5-カルボン酸エチル(5.1g)、トリエチルアミン(9ml)をDMF(80ml)に溶かし、氷冷下、塩化トシリ(5.2g)を加え、室温で3時間攪拌した。

4-(シクロプロピルアミノ)酪酸 t-ブチル(5.4g)の THF(30ml)溶液、炭酸カリウム(9g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をDMF(75ml)に溶かし、カリウム t-ブトキシド(3.5g)を加え、80 deg C、2時間加熱した。

溶媒を留去し、1N クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色オイル(4.6g)を得た。

オイル(2.3g)に6N 塩酸(10ml)を加え、100 deg C、1時間加熱した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(1.4g)を褐色オイルとして得た。

with ethylacetate .

After washing, it dried organic layer with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , removed solvent , 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired [pirimido ][4 and 5 -b ] azepine -5-on (1.4 g ) as pale yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.24 - 1.34 (6 H, m ), 2.29 - 2.38 (2 H, m ), 2.72 - 2.85 (4 H, m ), 3.38 (2 H, t, J=6.3Hz ),3.86 (2 H, q, J=7.2Hz ), 8.61 (1 H, s ).

#### 【0460】

##### Reference Example 45

2 -ethyl -4- hydroxy -pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (5.1 g ), it melted triethylamine (9 ml ) in DMF (80 ml ), 3 hours itagitated with room temperature including under ice cooling , tosyl chloride (5.2 g ).

4 - Including THF (30 ml ) solution , potassium carbonate (9 g ) of(cyclopropyl amino ) butanoic acid t-butyl (5.4 g ), overnight itagitated with room temperature .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It melted residue in DMF (75 ml ), 80 deg C, 2 hours it heated including the potassium t-butoxide (3.5 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including 1 Ncitric acid aqueous solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), pale yellow oyl (4.6 g ) wasacquired.

100 deg C, 1 hour it heated to oyl (2.3 g ) including 6 Nhydrochloric acid (10 ml ).

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

After washing, it dried organic layer with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , removed solvent , 9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired [pirimido ][4 and 5 -b ] azepine -5-on (1.4 g ) as brown oyl .

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.73-0.79 (2H, m), 0.92-1.01 (2H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.15-2.29 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.82-3.00(3H, m), 3.50 (2H, t, J = 6.6 Hz), 8.66 (1H, s).

#### 【0461】

##### 参考例 46

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(490ml)、エタノール(200ml)中に、氷冷下、エトキシアミジン塩酸塩(85g)を加えた。

ついで、エトキシメチレンマロン酸ジエチル(147g)を滴下した。

室温で1時間攪拌後、6時間還流した。

溶媒を留去し、析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗った。

得られた結晶を水に懸濁し、酢酸を用いて中和した。

結晶をろ取、水洗し、2-エトキシ-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸エチル(142g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.40 (1H, s).

#### 【0462】

##### 参考例 47

2-エトキシ-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸エチル(3.2g)、トリエチルアミン(5.2ml)をDMF(50ml)に溶かし、氷冷下、塩化トシリル(3.0g)を加え、室温で2時間攪拌した。

4-(シクロプロピルアミノ)酪酸t-ブチル(3.0g)のTHF(15ml)溶液、炭酸カリウム(6.2g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をDMF(50ml)に溶かし、カリウムt-ブトキシド(2.0g)を加え、80degC、2時間加熱した。

溶媒を留去し、1N クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 0.73 - 0.79 (2 H, m ), 0.92 - 1.01 (2 H, m ), 1.34 (3 H, t, J=7.5Hz ), 2.15 - 2.29 (2 H, m ), 2.67 (2 H, t, J=7.3Hz ), 2.82 - 3.00 (3 H, m ), 3.50 (2 H, t, J=6.6Hz ), 8.66 (1 H, s ).

#### [0461]

##### Reference Example 46

20% sodium ethoxide ethanol solution (490 ml ), in ethanol (200 ml ), under ice cooling , ethoxy amidine acetate (85 g ) was added.

Next, [etokishimechirenmaron ] acid diethyl (147 g ) was dripped.

1 hour agitation later, 6 hours reflux it did with room temperature .

It removed solvent , it filtered crystal which was precipitated,washed with diethyl ether .

Suspension it did crystal which it acquires in water, itneutralized making use of acetic acid .

It filtered crystal , water wash did, 2 -ethoxy -4-hydroxypyrimidine -5-carboxylic acid ethyl it acquired (142 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>);de 1.24 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.30 (3 H, t, J=7.1Hz ), 4.19 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.42 (2 H, q, J=7.1Hz ), 8.40 (1 H, s ).

#### [0462]

##### Reference Example 47

2 -ethoxy -4- hydroxypyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (3.2 g ), it melted triethylamine (5.2 ml ) in DMF (50 ml ), 2 hours itagitated with room temperature including under ice cooling , tosyl chloride (3.0 g ).

4 - Including THF (15 ml ) solution , potassium carbonate (6.2 g ) of (cyclopropyl amino ) butanoic acid t-butyl (3.0 g ), overnight itagitated with room temperature .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It melted residue in DMF (50 ml ), 80 deg C, 2 hours it heated including the potassium t-butoxide (2.0 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including 1 Ncitric acid aqueous solution .

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイル(3.7g)を得た。

オイル(1.6g)に3N 塩酸(100ml)を加え、80 deg C、40 分間加熱した。

氷冷下、炭酸カリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、9-シクロプロピル-2-エトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.9g)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.73-0.78 (2H, m), 0.93-0.99 (2H, m), 1.43 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.14-2.23 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.94-2.98(1H, m), 3.52 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.61 (1H, s).

#### 【0463】

##### 参考例 48

トリフルオロアセトアミジン(25g)、エトキシメチレンマロン酸ジエチル(48g)のエタノール(200ml)溶液に20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(76ml)を滴下し、6 時間還流した。

溶媒を留去し、1N 塩酸を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、4-ヒドロキシピリミジン-2-トリフルオロメチル-5-カルボン酸エチル(16g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49(3H,t,J=7.2Hz), 4.56(2H,q,J=7.2Hz), 9.17(1H,s), 11.95(1H,br).

#### 【0464】

##### 参考例 49

4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(16g)をジクロロメタン(130ml)に

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukomatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), yellow oily (3.7 g ) was acquired.

80 deg C, 40min it heated to oil (1.6 g ) including 3 N hydrochloric acid (100 ml ).

Including under ice cooling , potassium carbonate , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , 9 -cyclopropyl -2- ethoxy -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.9 g ) as the pale yellow crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 0.73 - 0.78 (2 H, m ), 0.93 - 0.99 (2 H, m ), 1.43 (3 H, t, J=7.1Hz ), 2.14 - 2.23 (2 H, m ), 2.64 (2 H, t, J=7.5Hz ), 2.94 - 2.98 (1 H, m ), 3.52 (2 H, t, J=6.6Hz ), 4.46 (2 H, q, J=7.1Hz ), 8.61 (1 H, s ).

#### [0463]

##### Reference Example 48

trifluoro acetamide (25 g ), it dripped 20% sodium ethoxide ethanol solution (76 ml ) to ethanol (200 ml ) solution of [etokishimechirenmaron ] acid diethyl (48 g ), 6 hours reflux did.

It removed after neutralizing, it extracted solvent , with ethylacetate making use of 1 N hydrochloric acid .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukomatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), 4 -hydroxypyrimidine -2- trifluoromethyl -5-carboxylic acid ethyl it acquired the(16 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.49 (3 H, t, J=7.2Hz ), 4.56 (2 H, q, J=7.2Hz ), 9.17 (1 H, s ), 11.95 (1 H, br ).

#### [0464]

##### Reference Example 49

4 -hydroxy -2- trifluoromethyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl it melted (16 g ) in dichloromethane (130 ml ), overnight

溶かし、氷冷下、塩化オキサリル(18ml)、DMF(触媒量)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去後、残渣をジクロロメタンに溶かし、水洗、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、4-クロロ-2-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(18g)を淡赤色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.51 (2H, q, J = 7.2Hz), 9.25 (1 H, d, J = 0.6 Hz).

#### 【0465】

##### 参考例 50

4-アミノメチル-1-t-ブトキシカルボニルピペリジン(18g)、トリエチルアミン(12ml)をエタノール(100ml)に溶かし、アクリル酸エチル(9.2ml)を加えた。

室温で5.5時間攪拌し、溶媒を留去した。

水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、3-アミノ-N-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)プロピオン酸エチル(24g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05-1.20 (2H, m), 1.26 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.45 (9H, s), 1.46-1.72 (3H, m), 2.47-2.53 (4H, m), 2.53-2.74 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.06-4.16 (2H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz).

#### 【0466】

##### 参考例 51

4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(8g)、トリエチルアミン(12ml)を DMF(125ml)に溶かし、氷冷下、塩化トシリ(8.8g)を加えた。

室温で1時間攪拌後、炭酸カリウム(15g)、3-アミノ-N-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)プロピオン酸エチル(13.8g)の DMF(25ml)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

it agitated with room temperature under ice cooling , oxalyl chloride (18 ml ), including DMF (catalyst amount ).

solvent after removing, it melted residue in dichloromethane , it driedmaking use of water wash , anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , 4 -chloro -2- trifluoromethyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl it acquired (18 g ) as light red color oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.45 (3 H, t, J=7.2Hz ), 4.51 (2 H, q, J=7.2Hz ), 9.25 (1 H, d, J=0.6Hz ).

#### [0465]

##### Reference Example 50

4 -aminomethyl -1- t-butoxycarbonyl jp11 piperidine (18 g ), triethylamine (12 ml ) was melted in ethanol (100 ml ), ethyl acrylate (9.2 ml ) wasadded.

5.5 hours it agitated with room temperature , removed solvent .

Including water, it extracted with ethylacetate .

After washing, it dried organic layer with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , removed solvent , 3 -amino -N- it acquired (1 -t-butoxycarbonyl jp11 piperidine -4- yl methyl ) ethyl propionate (24 g ) as pale yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.05 - 1.20 (2 H, m ), 1.26 (2 H, t, J=7.2Hz ), 1.45 (9 H, s ), 1.46 - 1.72 (3 H, m ), 2.47 -2.53 (4 H, m ), 2.53 - 2.74 (2 H, m ), 2.86 (2 H, t, J=6.5Hz ), 4.06 - 4.16 (2 H, m ), 4.14 (2 H, q, J=7.2Hz ).

#### [0466]

##### Reference Example 51

4 -hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (8 g ), triethylamine (12 ml ) was melted in DMF (125 ml ), under ice cooling , tosyl chloride (8.8 g ) wasadded.

With room temperature 1 hour it agitated with room temperature 1 hour agitationlater, potassium carbonate (15 g ), 3 -amino -N- including DMF (25 ml ) solution of (1 -t-butoxycarbonyl jp11 piperidine -4- yl methyl ) ethyl propionate (13.8 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイル(16.5g)を得た。

エタノール(200ml)に溶かし、水素化ナトリウム(60%、1.45g)を氷冷下、加え、1時間還流した。

溶媒を留去し、1N クエン酸水溶液を加え、酢酸エチル-THFで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、黄色結晶(11.9g)を得た。

結晶(3g)に6N 塩酸(10ml)を加え、100 deg C、40分間加熱し、溶媒を留去した。

残渣をエタノール(200ml)に溶かし、トリエチルアミン(30ml)、二炭酸ジ-t-ブチル(1.8g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、8-(N-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(1.4g)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.35 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.62-1.69 (2H, m), 1.88-2.04 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.66-2.78 (4H, m), 3.58-3.65 (4H, m), 4.11-4.14 (2H, m), 8.70 (1H, s).

#### 【0467】

##### 参考例 52

4-アミノ-1-エトキシカルボニルピペリジン(8.6g)をエタノール(50ml)に溶かし、アクリル酸エチル(5.5ml)を滴下し、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、3-アミノ-N-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオン酸エチル(13g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.33 (8H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 2.50 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.60-2.67 (1H, m), 2.82-2.88 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.08-4.18 (6H, m).

#### 【0468】

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), yellow oyl (16.5 g ) was acquired.

It melted in ethanol (200 ml ), under ice cooling , added sodium hydride (60% and 1.45 g ), 1 hour reflux did.

It removed solvent , it extracted with ethylacetate -THF including 1 Ncitric acid aqueous solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed, yellow crystal (11.9 g ) was acquired.

100 deg C, 40min it heated to crystal (3 g ) including 6 Nhydrochloric acid (10 ml ), removed the solvent .

It melted residue in ethanol (200 ml ), overnight it agitated with the room temperature triethylamine (30 ml ), including carbon dioxide di-t-butyl (1.8 g ).

It removed solvent , extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), 8 - (N- t-butoxycarbonyl jp11 piperidine -4- yl methyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (1.4 g ) as yellow crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.15 - 1.35 (2 H, m ), 1.47 (9 H, s ), 1.62 - 1.69 (2 H, m ), 1.88 - 2.04 (1 H, m ), 2.54 (3 H, s ), 2.66 - 2.78 (4 H, m ), 3.58 - 3.65 (4 H, m ), 4.11 - 4.14 (2 H, m ), 8.70 (1 H, s ).

#### [0467]

##### Reference Example 52

4 -amino -1- ethoxy carbonyl piperidine it melted (8.6 g ) in ethanol (50 ml ), dripped ethyl acrylate (5.5 ml ), the overnight agitated with room temperature .

It removed solvent , 3 -amino -N- it acquired (1 -ethoxy carbonyl piperidine -4- yl ) ethyl propionate (13 g ) as the yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.20 - 1.33 (8 H, m ), 1.83 - 1.87 (2 H, m ), 2.50 (2 H, t, J=6.5Hz ), 2.60 - 2.67 (1 H, m ), 2.82 - 2.88 (2 H, m ), 2.91 (2 H, t, J=6.5Hz ), 4.08 - 4.18 (6 H, m ).

#### [0468]

## 参考例 53

4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(9.1g)、トリエチルアミン(21ml)を THF(500ml)に懸濁し、氷冷下、塩化メタンスルホニル(3.9ml)を滴下した。

1.5 時間攪拌後、氷冷下、3-アミノ-N-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオニ酸エチル(8.6g)の THF(20ml)溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色オイルを得た。

エタノール(200ml)に溶かし、氷冷下、水素化ナトリウム(60%、1.2g)を加え、30 分間還流した。

溶媒を留去し、IN 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、黄色結晶(8.5g)を得た。

6N 塩酸(50ml)を加え、100 deg C、2.5 時間加熱した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、8-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(3.4g)を無色結晶として得た。

水層の溶媒を留去し、エタノールを加え不溶物をろ去した。

ろ液の溶媒を留去し、残渣をエタノール(50ml)に溶かした。

トリエチルアミン(4.5ml)、二炭酸ジ-t-ブチル(3.6g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

## Reference Example 53

4 -hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (9.1 g ), triethylamine (21 ml ) suspension was done in THF (500 ml ), the under ice cooling , chloride methane sulfonyl (3.9 ml ) was dripped.

1.5 After hours agitating, it dripped THF (20 ml ) solution of under ice cooling , 3- amino -N- (1 -ethoxy carbonyl piperidine -4- yl ) ethyl propionate (8.6 g ), overnight agitated with room temperature .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukomatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), pale yellow oyl was acquired.

It melted in ethanol (200 ml ), 30 min reflux it did including under ice cooling , sodium hydride (60% and 1.2 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including 1 Nhydrochloric acid .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed, yellow crystal (8.5 g ) was acquired.

Including 6 Nhydrochloric acid (50 ml ), 100 deg C, 2.5 hours it heated.

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , 8 - (1 -ethoxy carbonyl -4- bipyridinyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (3.4 g ) as colorless crystal .

solvent of water layer was removed, insoluble matter removal by filtration was doneincluding ethanol .

solvent of filtrate was removed, residue was melted in ethanol (50 ml ).

triethylamine (4.5 ml ), including carbon dioxide di-t-butyl (3.6 g ), overnight it agitated with the room temperature .

It removed solvent , extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、8-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(2.9g)を無色結晶として得た。

8-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン:  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (3 H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 1.63-1.75 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.65 (2H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 2.94 (2H, br), 3.51 (2H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 4.16 (2H, q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 4.32 (2H, br), 5.07-5.18 (1H, m), 8.73 (1H, s). 8-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン:  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 1.62-1.72 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.65 (2H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 2.89 (2H, br), 3.52 (2H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 4.27 (2H, br), 5.07-5.13 (1H, m), 8.73 (1H, s).

#### 【0469】

##### 参考例 54

1-ベンジル-4-(2-アミノエチル)ピペリジン(12g)をエタノール(100ml)に溶かし、アクリル酸エチル(6ml)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、3-アミノ-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]プロピオニ酸エチル(17g)を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22-1.34 (6H, m), 1.39-1.46 (2H, m), 1.62-1.65 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 2.50 (2H, t,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ ), 2.62 (2H, t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ), 2.84-2.89 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.14 (2H, q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 7.2 1-7.31 (5H, m).

#### 【0470】

##### 参考例 55

4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(10g)、トリエチルアミン(20ml)をDMF(150ml)に溶かし、氷冷下、塩化トシル(10.5g)を加えた。

室温で、1時間攪拌後、氷冷下、3-アミノ-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]プロピオニ酸エチル(17g)、炭酸カリウム(15g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), 8 - (1 -t-butoxycarbonyl \*\* 4 -bipyridinyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (2.9 g ) as colorless crystal .

8 - (1 -ethoxy carbonyl -4- bipyridinyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on : $^1\text{H-nmr}$  (300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$ ); de 1.28 (3 H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.63 - 1.75 (4 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.65 (2 H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.94 (2 H, br), 3.51 (2 H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.16 (2 H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.32 (2 H, br), 5.07 - 5.18 (1 H, m), 8.73 (1 H, s). 8 - (1 -t-butoxycarbonyl \*\* 4 -bipyridinyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on : $^1\text{H-nmr}$  (300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$ ); de 1.48 (9 H, s), 1.62 - 1.72 (4 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.65 (2 H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.89 (2 H, br), 3.52 (2 H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.27 (2 H, br), 5.07 - 5.13 (1 H, m), 8.73 (1 H, s).

#### 【0469】

##### Reference Example 54

1 -benzyl -4- it melted (2 -aminoethyl ) piperidine (12 g ) in ethanol (100 ml ), overnight it agitated with room temperature including ethyl acrylate (6 ml ).

It removed solvent , 3 -amino -N- it acquired [2 - (1 -benzyl piperidine -4- yl ) ethyl ] ethyl propionate (17 g ) as the yellow oyl .

$^1\text{H-nmr}$  (300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$ ); de 1.22 - 1.34 (6 H, m ), 1.39 - 1.46 (2 H, m ), 1.62 - 1.65 (2 H, m ), 1.89 - 1.96 (2 H, m ), 2.50 (2 H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.62 (2 H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.84 - 2.89 (2 H, m ), 3.48 (2 H, s ), 4.14 (2 H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.21 - 7.31 (5 H, m ).

#### 【0470】

##### Reference Example 55

4 -hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (10 g ), triethylamine (20 ml ) was melted in DMF (150 ml ), under ice cooling , tosyl chloride (10.5 g ) was added.

With room temperature , overnight it agitated with room temperature 1 hour agitation later, under ice cooling , 3- amino -N- [2 - (1 -benzyl piperidine -4- yl ) ethyl ] ethyl propionate (17 g ), including potassium carbonate (15 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)を用いて精製し、黄色オイル(21g)を得た。

エタノール(150ml)に溶かし、氷冷下、水素化ナトリウム(60%、1.75g)を加え、1.5時間還流した。

溶媒を留去し、1N クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、赤色オイル(20g)を得た。

6N 塩酸(50ml)を加え、100 deg C、1.5時間加熱した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)を用いて精製し、8-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(13g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22-1.45 (2H, m), 1.50-1.78 (5H, m), 1.87-2.04 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.86-2.92 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.58 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.74 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.24-7.33 (5H, m), 8.68 (1H, s).

#### 【0471】

##### 参考例 56

8-エトキシカルボニルメチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.4g)、3-(3-カルバモイルフェノキシ)アニリン(0.9g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(25ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

溶媒を留去、残渣をメタノール(15ml)に溶かし、酢酸(0.4ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.17g)を加え、室温、3時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuroamatogurafii ] (elution solvent :methanol /ethylacetate /triethylamine ), yellow oyl (21 g ) was acquired.

It melted in ethanol (150 ml ), 1.5 hours reflux it did including under ice cooling , sodium hydride (60% and 1.75 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including 1 Ncitric acid aqueous solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed, red color oyl (20 g ) was acquired.

Including 6 Nhydrochloric acid (50 ml ), 100 deg C, 1.5 hours it heated.

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuroamatogurafii ] (elution solvent :methanol /ethylacetate /triethylamine ), 8 - [2 - (1 -benzyl -4- bipyridinyl ) ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (13 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.22 - 1.45 (2 H, m ), 1.50 - 1.78 (5 H, m ), 1.87 - 2.04 (2 H, m ), 2.51 (3 H, s ), 2.68 (2 H, t, J=7.1Hz ), 2.86 - 2.92 (2 H, m ), 3.48 (2 H, s ), 3.58 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.74 (2 H, t, J=7.4Hz ), 7.24 - 7.33 (5 H, m ), 8.68 (1 H, s ).

#### [0471]

##### Reference Example 56

overnight reflux it did 8 -ethoxy carbonyl methyl -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.4 g ), 3 - (3 -carbamoyl phenoxy ) aniline (0.9 g ), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (25 ml ), making use of Dean-Stark trap .

It removed solvent , melted residue in methanol (15 ml ), room temperature , 3 hours itagitated acetic acid (0.4 ml ), including cyano tri hydro sodium borate (0.17 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including

え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)を用いて精製し、淡黄色アモルファス(0.56g)を得た。

メタノール(50ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え、2 時間還流した。

1N 塩酸(3ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣を酢酸エチル-メタノールに溶かし、不溶物をろ去、ろ液の溶媒を留去し、5-[3-(3-カルバモイルフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]酢酸(0.5g)を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.85-2.00 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.15-3.16 (1H, m), 3.44-3.47 (1H, m), 4.05 (1H, br), 4.18 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.37 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.59 (1H, br), 6.09-6.21 (2H, m), 6.39-6.41 (1H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 7.07-7.17 (2H, m), 7.39-7.49 (3H, m), 7.56-7.63 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, br).

#### 【0472】

##### 参考例 57

8-エトキシカルボニルメチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.2g)、3-(3-アセチルアミノフェノキシ)アニリン(0.5g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて 2 日間還流した。

溶媒を留去、残渣をメタノール(25ml)に溶かし、酢酸(0.2ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.09g)を加え、室温、3 時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色アモルファス(0.25g)を得た。

sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :methanol /ethylacetate /triethylamine ), pale yellow amorphous (0.56 g ) wasacquired.

It melted in methanol (50 ml ), 2 hours reflux it did including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (3 ml ).

Including 1 Nhydrochloric acid (3 ml ), solvent was removed.

It melted residue in ethylacetate -methanol , insoluble matter removed 5 - [3 - (3 -carbamoyl phenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired solvent of removal by filtration , filtrate , [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ]acetic acid (0.5 g ) as yellow amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> -d<sub>2</sub> );de 1.85 - 2.00 (2 H, m ), 2.30 (3 H, s ), 3.15 - 3.16 (1 H, m ), 3.44 - 3.47 (1 H, m ), 4.05 (1 H, br ), 4.18 (1 H, d, J=17.4Hz ), 4.37 (1 H, d, J=17.4Hz ), 4.59 (1 H, br ), 6.09 - 6.21 (2 H, m ), 6.39 - 6.41 (1 H, m ), 6.51 - 6.55 (1 H, m ), 7.07 - 7.17 (2 H, m ), 7.39 - 7.49 (3 H, m ), 7.56 - 7.63 (1 H, m ), 7.94(1 H, s ), 8.00 (1 H, br ).

#### [0472]

##### Reference Example 57

2 day reflux it did 8 -ethoxy carbonyl methyl -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.2 g ), 3 - (3 -acetylamino phenoxy ) aniline (0.5 g ), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (20 ml ), making use of Dean-Stark trap .

It removed solvent , melted residue in methanol (25 ml ), room temperature , 3 hours itagitated acetic acid (0.2 ml ), including cyano tri hydro sodium borate (0.09 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), pale yellow amorphous (0.25 g ) wasacquired.

メタノール(50ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1.6ml)を加え、1 時間還流した。

1N 塩酸(1.6ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣を酢酸エチル-メタノールに溶かし、不溶物をろ去、ろ液の溶媒を留去し、[5-[3-(3-アセチルアミノフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]酢酸(0.23g)を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.84-2.00 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.16 (1H, s), 3.46-3.48 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.20 (1H, d, J = 17.6 Hz), 4.38 (1H, d, J = 17.6 Hz), 4.57-4.58 (1H, m), 6.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.18 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.39 (1H, s), 6.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.66 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.06-7.12 (1H, m), 7.22-7.29 (3H, m), 7.95 (1H, s), 9.99 (1H, s).

#### 【0473】

##### 参考例 58

8-エトキシカルボニルメチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.2g)、2-(フェニルチオ)アニリン(0.7g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(25ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて 5 日間還流した。

溶媒を留去、残渣をメタノール(25ml)に溶かし、酢酸(0.2ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.13g)を加え、室温、4 時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色オイル(0.24g)を得た。

メタノール(30ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)を加え、室温で一晩攪拌した。

1N 塩酸(2.5ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣を酢酸エチル-メタノールに溶かし、不溶物をろ去、ろ液の溶媒を留去し、[2-メチル-5-[2-(フ

It melted in methanol (50 ml ), 1 hour reflux it did including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (1.6 ml ).

Including 1 Nhydrochloric acid (1.6 ml ), solvent was removed.

It melted residue in ethylacetate -methanol , insoluble matter removed it acquired the solvent of removal by filtration , filtrate , [5 - [ 3 - ( 3 -acetylamino phenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] acetic acid (0.23 g ) as light brown amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>);de 1.84 - 2.00 (2 H, m), 2.01 (3 H, s), 2.32 (3 H, s), 3.16 (1 H, s), 3.46 - 3.48(1 H, m), 4.08 - 4.13 (1 H, m), 4.20 (1 H, d, J=17.6Hz), 4.38 (1 H, d, J=17.6Hz), 4.57 - 4.58 (1 H, m), 6.10 (1 H, d, J=8.1Hz), 6.18(1 H, d, J=7.8Hz), 6.39 (1 H, s), 6.51 (1 H, d, J=8.7Hz), 6.66 (1 H, d, J=7.5Hz), 7.06 - 7.12 (1 H, m), 7.22 - 7.29 (3 H, m), 7.95(1 H, s), 9.99 (1 H, s).

#### [0473]

##### Reference Example 58

5 day reflux it did 8 -ethoxy carbonyl methyl -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.2 g ), 2 - (phenylthio ) aniline (0.7 g ), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (25 ml ), making use of Dean-Stark trap .

It removed solvent , melted residue in methanol (25 ml ), room temperature , 4 hours itagitated acetic acid (0.2 ml ), including cyano tri hydro sodium borate (0.13 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of  
[shirikagerukaramukuroamatogurafii ] (elution  
solvent :ethylacetate /hexane ), pale yellow oyl (0.24 g )  
wasacquired.

It melted in methanol (30 ml ), overnight it agitated with room temperature including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (2.5 ml ).

Including 1 Nhydrochloric acid (2.5 ml ), solvent was removed.

It melted residue in ethylacetate -methanol , insoluble matter removed it acquired the solvent of removal by filtration ,

エニルチオ)アニリノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]酢酸(0.21g)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.81-1.91 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.16-3.43 (2H, m), 4.18 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.27 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.75-4.78 (1H, m), 5.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.73 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.00-7.06 (3H, m), 7.13-7.28 (3H, m), 7.36 (1H, dt, J = 1.5, 7.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.72 (1H, s).

#### 【0474】

##### 参考例 59

モルホリン(1.5g)、トリエチルアミン(3.2ml)をTHF(50ml)に溶かし、氷冷下、2-クロロエタンスルホニルクロリド(2.5g)を滴下した。

室温で30分間攪拌し、沈殿物をろ去、ろ液の溶媒を留去し、4-(ビニルスルホニル)モルホリン(3.1g)を褐色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.13-3.16 (4H, m), 3.76-3.79 (4H, m), 6.11 (1H, d, J = 9.9 Hz), 6.27 (1H, d, J = 16.7 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 9.9, 16.7Hz).

#### 【0475】

##### 参考例 60

シクロプロピルアミン(0.35g)、トリエチルアミン(1.7ml)をTHF(10ml)に溶かし、氷冷下、2-クロロエタンスルホニルクロリド(0.35g)を滴下した。

室温で3時間攪拌し、沈殿物をろ去、ろ液の溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-シクロプロピルエチレンスルホンアミド(0.5g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.68-0.72 (4H, m), 2.44-2.51 (1H, m), 4.76 (1H, br), 6.02 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.33 (1H, d, J = 16.5 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 9.6, 16.5 Hz).

#### 【0476】

##### 参考例 61

60%水素化ナトリウム(油性、2.4g)をヘキサンで洗浄後、エタノール(50ml)に氷冷下加え、ついで3-アミジンプロピオン酸エチル(5.5g)のエタノール(50ml)溶液を滴下し、次にエトキシメチレンマロン酸ジエチル(6.6g)を滴下した。

filtrate, [2 -methyl -5- [2 - (phenylthio ) anilino ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] acetic acid (0.21 g ) as pale yellow amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, DMSO -d<sub>6</sub>);de 1.81 - 1.91 (2 H, m ), 2.29 (3 H, s ), 3.16 - 3.43 (2 H, m ), 4.18 (1 H, d, J=17.4Hz ), 4.27(1 H, d, J=17.4Hz ), 4.75 - 4.78 (1 H, m ), 5.20 (1 H, d, J=8.4Hz ), 6.73 (1 H, t, J=7.1Hz ), 7.00 - 7.06 (3 H, m ), 7.13 - 7.28 (3 H, m ), 7.36 (1 H, dt, J=1.5, 7.7Hz ), 7.47 (1 H, dd, J=1.5, 7.8Hz ), 7.72 (1 H, s ).

#### 【0474】

##### Reference Example 59

morpholine (1.5 g ), triethylamine (3.2 ml ) was melted in THF (50 ml ), under ice cooling , 2- chloroethane sulfonyl chloride (2.5 g )was dripped.

30 min it agitated with room temperature , precipitate removed 4 - it acquired solvent of removal by filtration , filtrate , (vinyl sulfonyl ) morpholine (3.1 g ) as brown oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 3.13 - 3.16 (4 H, m ), 3.76 - 3.79 (4 H, m ), 6.11 (1 H, d, J=9.9Hz ), 6.27 (1 H, d, J=16.7Hz ), 6.44(1 H, dd, J=9.9, 16.7Hz ).

#### 【0475】

##### Reference Example 60

cyclopropyl amine (0.35 g ), triethylamine (1.7 ml ) was melted in THF (10 ml ), under ice cooling , 2- chloroethane sulfonyl chloride (0.35 g )was dripped.

3 hours it agitated with room temperature , precipitate removed solvent of the removal by filtration , filtrate .

It refined residue making use of  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution  
solvent :ethylacetate /hexane ), it acquired N- cyclopropyl ethylene sulfonamide (0.5 g )as colorless oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 0.68 - 0.72 (4 H, m ), 2.44 - 2.51 (1 H, m ), 4.76 (1 H, br), 6.02 (1 H, d, J=9.6Hz ), 6.33(1 H, d, J=16.5Hz ), 6.57 (1 H, dd, J=9.6, 16.5Hz ).

#### 【0476】

##### Reference Example 61

60% sodium hydride (oily , 2.4g ) after washing, under ice cooling was added to ethanol (50 ml ) with hexane , 3 -amidino ethyl propionate ethanol (50 ml ) solution of (5.5 g ) was dripped next,next [etokishimechirenmaron ] acid diethyl (6.6 g ) was dripped.

室温で2時間攪拌後、10時間還流した。

溶媒を留去し、1N 塩酸を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、2-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸エチル(3.3g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.87 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.15 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.70 (1H, s).

#### 【0477】

##### 参考例 62

2-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸エチル(1.5g)トリエチルアミン(3.2ml)を THF(50ml)に溶かし、氷冷下、塩化メタンスルホニル(0.45ml)を滴下した。

室温で、30分間攪拌後、3-アミノ-N-(2,4-ジメチシベンジル)プロピオン酸エチル(1.6g)の THF(15 ml)溶液を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色オイル(1.9g)を得た。

エタノール(50ml)に溶かし、氷冷下、水素化ナトリウム(60%、0.28g)を加え、60 deg C、1.5時間加熱した。

溶媒を留去し、1N クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、黄色オイル(1.5g)を得た。

食塩(1.9g)、水(0.24ml)、DMSO(16ml)を加え、

2 hours agitation later, 10 hours reflux it did with room temperature .

It removed after neutralizing, it extracted solvent , with ethylacetate making use of 1 Nhydrochloric acid .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), 2 - (2 -ethoxy carbonyl ethyl ) - 4 -hydroxypyrimidine -5-carboxylic acid ethyl itacquired (3.3 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.25 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.38 (3 H, t, J=7.2Hz ), 2.87 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.08 (2 H, t, J=6.6Hz ), 4.15 (2 H, q, J=7.2Hz ), 4.37 (2 H, q, J=7.2Hz ), 8.70 (1 H, s ).

#### [0477]

##### Reference Example 62

2 - (2 -ethoxy carbonyl ethyl ) - 4 -hydroxypyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (1.5 g ) triethylamine (3.2 ml ) was melted in THF (50 ml ), the under ice cooling , chloride methane sulfonyl (0.45 ml ) was dripped.

With room temperature , overnight it agitated with room temperature 30 min agitation later, 3 -amino -N- including THF (15 ml ) solution of (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) ethyl propionate (1.6 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), colorless oyl (1.9 g ) wasacquired.

It melted in ethanol (50 ml ), 60 deg C, 1.5 hours it heated including under ice cooling , sodium hydride (60% and 0.28 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including 1 Ncitric acid aqueous solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed, yellow oyl (1.5 g ) was acquired.

salt (1.9 g ), water (0.24 ml ), including DMSO (16 ml ),

アルゴン雰囲気下、160 deg C、1.5 時間加熱した。

水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、褐色オイル(1.2g)を得た。

得られたオイル(0.75g)をトリフルオロ酢酸(50ml)に溶かし、一晩還流した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)を用いて精製し、3-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)プロピオン酸エチル(0.19g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.73 (2H, t, J = 7.1Hz), 2.81 (2 H, t, J = 6.9 Hz), 3.10 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.68 (2H, dt, J = 2.4, 7.2 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.55 (1H, br), 8.76 (1H, s).

#### 【0478】

##### 参考例 63

2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]安息香酸(4.0g)をアセトニトリル(80ml)に溶解し、ピロリジン(1.8ml)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(5.2 g)を加え室温にて3時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(1.9g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91(4H,m), 3.46(2H,m), 3.61(2H,m), 4.59(2H,s), 6.74(1H,d,J=8.6Hz), 6.89-6.98(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.6Hz)

#### 【0479】

##### 参考例 64

under argon atmosphere ,160 deg C, 1.5 hours it heated.

You poured to underwater, extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed, brown oyl (1.2 g ) was acquired.

It melted oyl (0.75 g ) which it acquires in trifluoroacetic acid (50 ml ), overnight reflux did.

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate ), 3 - it acquired (5 -oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -2- yl ) ethyl propionate (0.19 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.24 (3 H, t, J=7.1Hz ), 2.73 (2 H, t, J=7.1Hz ), 2.81 (2 H, t, J=6.9Hz ), 3.10 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.68 (2 H, dt, J=2.4, 7.2Hz ), 4.14 (2 H, q, J=7.1Hz ), 5.55 (1 H, br ), 8.76 (1 H, s ).

#### 【0478】

##### Reference Example 63

2 -amino -5- it melted [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoic acid (4.0 g ) in acetonitrile (80 ml ), after adding the pyrrolidine (1.8 ml ), 3 hours it agitated with room temperature 1 - [3 - (dimethylamino ) propyl ] - 3 -ethyl carbodiimide \*acetate including (5.2 g ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 - (pyrrolidine -1- ylcarbonyl ) - 4 - [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (1.9 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub> );de 1.91 (4 H, m ), 3.46 (2 H, m ), 3.61 (2 H, m ), 4.59 (2 H, s ), 6.74 (1 H, d, J=8.6Hz ), 6.89 - 6.98(4 H, m ), 7.53 (2 H, d, J=8.6Hz )

#### 【0479】

##### Reference Example 64

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オニン(0.30g)にトルエン(6.0ml)を加え、2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(1.29g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(35mg)を加えて24時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イリデン)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(121mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81(6H,m), 2.54(3H,s), 2.65(2H,t,J=6.6Hz), 3.36-3.53(6H,m), 5.64(1H,br), 6.79(1H,d,J=9.0Hz), 7.04-7.10(4H,m), 7.59(2H,d,J=8.4Hz), 8.84(1H,s)

#### 【0480】

##### 参考例 65

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.50g)を1-メチル-2-ピロリドン(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.55ml)、2,4-ジフルオロニトロベンゼン(0.53g)を加え、60 deg Cにて12時間攪拌した。

室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.55g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.02-2.19(2H,m), 2.50(3H,s), 3.48-3.56(2H,m), 4.68-4.77(1H,m), 5.92(1H,br), 6.41-6.52(1H,m), 6.67(1H,dd,J=11.4,2.4Hz), 8.10(1H,s), 8.23-8.32(2H,m)

#### 【0481】

##### 参考例 66

3-クロロフェノール(275mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(10.8ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.35g)、N-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-メチル-5,

2-methyl -7, 8-dihydro pyrido to [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.30 g ) 24 hour heating and refluxing it did after adding [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (1.29 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (35 mg ) including toluene (6.0 ml ), 2 - (pyrrolidine -1 - ylcarbonyl ) - 4 - .

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], N- (2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ylidene ) - 2 - (pyrrolidine -1 - ylcarbonyl ) - 4 - [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (121 mg ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.81 (6 H, m ), 2.54 (3 H, s ), 2.65 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.36 - 3.53 (6 H, m ), 5.64 (1 H, br ), 6.79(1 H, d, J=9.0Hz ), 7.04 - 7.10 (4 H, m ), 7.59 (2 H, d, J=8.4Hz ), 8.84 (1 H, s )

#### [0480]

##### Reference Example 65

2-methyl -7, 8-dihydro pyrido 1 -methyl -2- pyrrolidone it melted [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.50 g ) in (10 ml ), 12 hours itagitated with 60 deg C triethylamine (0.55 ml ), 2 and 4 -difluoro nitrobenzene including (0.53 g ).

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], N- (5 -fluoro -2-nitrophenyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.55 g ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 2.02 - 2.19 (2 H, m ), 2.50 (3 H, s ), 3.48 - 3.56 (2 H, m ), 4.68 - 4.77 (1 H, m ), 5.92 (1 H, br ), 6.41 - 6.52 (1 H, m ), 6.67 (1 H, dd, J=11.4, 2.4Hz ), 8.10 (1 H, s ), 8.23 - 8.32 (2 H, m )

#### [0481]

##### Reference Example 66

3-chlorophenol it melted (275 mg ) in N, N-dimethylformamide (10.8 ml ), 12 hours it agitated with 60 deg C potassium carbonate (0.35 g ), N- (5 -fluoro -2-

6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.54g)を加え、60 deg C にて 12 時間攪拌した。

室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロフェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.59g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-2.18(2H,m), 2.49(3H,s), 3.48-3.53(2H,m), 4.63-4.70(1H,m), 5.88(1H,b r), 6.28(1H,dd,J=9.3,2.4Hz), 6.51(1H,d,J=2.4H z), 6.98-7.02(1H,m), 7.11-7.13(1H,m), 7.21-7.2 7(1H,m), 7.33-7.39(1H,m), 8.08(1H,s), 8.22(1 H,d,J=9.3Hz), 8.29(1H,d,J=7.2Hz)

#### 【0482】

##### 参考例 67

3-(3-ニトロフェニル)アニリン(3.0g)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、トリエチルアミン(2.4ml)、4-クロロベンゾイルクロライド(1.8ml)を加え、室温にて 30 分攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-クロロ-N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]ベンズアミド(3.1g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 6.83-6.88(1H,m), 7.24-7.58 (7H,m), 7.77-7.81(3H,m), 7.92-7.97(2H,m)

#### 【0483】

##### 参考例 68

4-クロロ-N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]ベンズアミド(3.1g)を 85%エタノール(93ml)に溶解し、塩化カルシウム(0.47g)、還元鉄(2.4g)を加え、4 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

nitrophenyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido including [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.54 g ).

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [5 - (3-chlorophenoxy ) - 2 -nitrophenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.59 g ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.80 - 2.18 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.48 - 3.53 (2 H, m ), 4.63 - 4.70 (1 H, m ), 5.88 (1 H, br ), 6.28 (1 H, dd, J=9.3, 2.4Hz ), 6.51 (1 H, d, J=2.4Hz ), 6.98 - 7.02 (1 H, m ), 7.11 - 7.13 (1 H, m ), 7.21 - 7.27(1 H, m ), 7.33 - 7.39 (1 H, m ), 8.08 (1 H, s ), 8.22 (1 H, d, J=9.3Hz ), 8.29 (1 H, d, J=7.2Hz )

#### [0482]

##### Reference Example 67

3 - It melted (3 -nitrophenyl ) aniline (3.0 g ) in tetrahydrofuran (30 ml ), 30 minutes it agitatedwith room temperature triethylamine (2.4 ml ), 4 -chlorobenzoyl chloride including (1.8 ml ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with

- [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 4 -chloro -N- [3 - (3 -nitro phenoxy ) phenyl ] benzamide (3.1 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 6.83 - 6.88 (1 H, m ), 7.24 - 7.58 (7 H, m ), 7.77 - 7.81 (3 H, m ), 7.92 -7.97 (2 H, m )

#### [0483]

##### Reference Example 68

4 -chloro -N- it melted [3 - (3 -nitro phenoxy ) phenyl ] benzamide (3.1 g ) in 85% ethanol (93 ml ), 4 hours heating and refluxing it did the calcium chloride (0.47 g ), including reduced iron (2.4 g ).

After cooling, celite filtration it did in room temperature , washed with ethylacetate .

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]-4-クロロベンズアミド(2.9g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70(2H,br), 6.33-6.44(3H, m), 6.77-6.85(1H,m), 7.09(1H,t,J=7.2Hz), 7.22-7.33(2H,m), 7.38-7.46(3H,m), 7.77(2H,d,J=8.8Hz), 7.78-7.86(1H,m)

#### [0484]

##### 参考例 69

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オノ(0.30g)にトルエン(9.0ml)を加え、N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]-4-クロロベンズアミド(1.3g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(35mg)を加えて24時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-クロロ-N-[3-[3-[(2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イリデン)アミノ]フェノキシ]フェニル]ベンズアミド(220mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.53(3H,s), 2.68(2H,t,J=6.4Hz), 3.42-3.50(2H,m), 5.55(1H,br), 6.48-6.59(2H,m), 6.75-6.88(2H,m), 7.30-7.35(2H,m), 7.42-7.76(3H,m), 7.78(2H,d,J=8.4Hz), 7.87(1H,s), 8.91(1H,s)

#### [0485]

##### 参考例 70

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オノ(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.69g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(40mg)を加えて48時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N-[3-(3-nitro phenoxy)phenyl]-4-chlorobenzamide (2.9 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 3.70 (2 H, br), 6.33 - 6.44 (3 H, m), 6.77 - 6.85 (1 H, m), 7.09 (1 H, t, J=7.2Hz), 7.22 - 7.33 (2 H, m), 7.38 - 7.46 (3 H, m), 7.77 (2 H, d, J=8.8Hz), 7.78 - 7.86 (1 H, m)

#### [0484]

##### Reference Example 69

2-methyl-7,8-dihydro pyrido 24 hour heating and refluxing it did in [2 and 3-d] pyrimidine-5-on (0.30 g) after adding (1.3 g), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (35 mg) including toluene (9.0 ml), N-[3-(3-nitro phenoxy)phenyl]-4-chlorobenzamide.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 4-chloro-N-[3-[3-[(2-methyl-7,8-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5-ylidene)amino]phenoxy]phenyl]benzamide (220 mg) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 2.53 (3 H, s), 2.68 (2 H, t, J=6.4Hz), 3.42 - 3.50 (2 H, m), 5.55 (1 H, br), 6.48 - 6.59 (2 H, m), 6.75 - 6.88 (2 H, m), 7.30 - 7.35 (2 H, m), 7.42 - 7.76 (3 H, m), 7.78 (2 H, d, J=8.4Hz), 7.87 (1 H, s), 8.91 (1 H, s)

#### [0485]

##### Reference Example 70

2 and 9-dimethyl-6,7,8,9-to[tetrahydroopirimido][4 and 5-b]azepine-5-on (0.20 g) 48 hour heating and refluxing it did after adding (3-chlorophenoxy)aniline (0.69 g), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (40 mg) including toluene (6.0 ml), 3-

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water.

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.17g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.03-2.11(2H,m), 2.53-2.61(2H,m), 2.56(3H,s), 3.26(3H,s), 3.46(2H,t,J=6.2Hz), 6.45(1H,t,J=2.0Hz), 6.54-6.60(1H,m), 6.73-6.79(1H,m), 6.90-7.10(3H,m), 7.21-7.36(2H,m), 8.62(1H,s)

#### 【0486】

##### 参考例 71

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.24g)にトルエン(4.8ml)を加え、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(0.83g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(72mg)を加えて48時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.18g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.11(2H,m), 2.57(3H,s), 2.60(2H,m), 3.27(3H,s), 3.50(2H,t,J=6.3Hz), 6.78(2H,d,J=8.7Hz), 6.93(2H,d,J=6.9Hz), 7.00(2H,d,J=7.8Hz), 7.28(2H,d,J=7.8Hz), 8.65(1H,s)

#### 【0487】

##### 参考例 72

3-ニトロフェノール(3.0g)を N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、炭酸カリウム(7.5g)、3-クロロメチルピリジン(4.2g)を加え、室温にて3時間攪拌した。

反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて

bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [3 - (3-chlorophenoxy ) phenyl ] -N- ( 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9 -[tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -yldene ) amine (0.17 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 2.03- 2.11 (2 H, m ), 2.53 - 2.61 (2 H, m ), 2.56 (3 H, s ), 3.26 (3 H, s ), 3.46 (2 H, t, J=6.2Hz ), 6.45 (1 H, t, J=2.0Hz ), 6.54 - 6.60 (1 H, m ), 6.73 - 6.79 (1 H, m ), 6.90 - 7.10 (3 H, m ), 7.21 - 7.36 (2 H, m ), 8.62 (1 H, s )

#### [0486]

##### Reference Example 71

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.24 g ) 48 hour heating and refluxing it did after adding(4 -chlorophenoxy ) aniline (0.83 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (72 mg ) including toluene (4.8 ml ), 4 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [4 - (4-chlorophenoxy ) phenyl ] -N- ( 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9 -[tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -yldene ) amine (0.18 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 2.11 (2 H, m ), 2.57 (3 H, s ), 2.60 (2 H, m ), 3.27 (3 H, s ), 3.50 (2 H, t, J=6.3Hz ), 6.78 (2 H, d, J=8.7Hz ), 6.93 (2 H, d, J=6.9Hz ), 7.00 (2 H, d, J=7.8Hz ), 7.28 (2 H, d, J=7.8Hz ), 8.65 (1 H, s )

#### [0487]

##### Reference Example 72

3 -nitro phenol it melted (3.0 g ) in N, N- dimethylformamide (30 ml ), 3 hours it agitated with room temperature potassium carbonate (7.5 g ), 3 -chloromethyl pyridine including (4.2 g ).

reaction mixture in addition to underwater, it extracted with ethylacetate .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium

乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]ピリジン(3.9g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 5.17(2H,s), 7.27-7.51(4H,m), 7.78-7.91(3H,m), 8.63(1H,dd,J=4.8,1.6Hz), 8.71-8.73(1H,m)

#### 【0488】

##### 参考例 73

3-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]ピリジン(3.9g)を 8 5%エタノール(117ml)に溶解し、塩化カルシウム(0.94g)、還元鉄(4.73g)を加え、4 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-(ピリジン-3-イルメトキシ)アニリン(2.2g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.68(2H,s), 5.04(2H,s), 6.31-6.41(3H,m), 7.04-7.11(1H,m), 7.29-7.32(1H,m), 7.74-7.79(1H,m), 8.38(1H,dd,J=5.1,1.8Hz), 8.66-8.68(1H,m)

#### 【0489】

##### 参考例 74

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.30g)にトルエン(7.5ml)を加え、4-[[[4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)スルファニル]メチル]アニリン(1.15g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(60mg)を加えて 48 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[4-[[4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)スルファニル]メチル]フェニル]-N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒ

sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - [ (3 -nitro phenoxy ) methyl ] pyridine (3.9 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 5.17 (2 H, s ), 7.27 - 7.51 (4 H, m ), 7.78 - 7.91 (3 H, m ), 8.63 (1 H, dd, J=4.8, 1.6Hz ), 8.71 -8.73 (1 H, m )

#### [0488]

##### Reference Example 73

3 - It melted [ (3 -nitro phenoxy ) methyl ] pyridine (3.9 g ) in 85% ethanol (117 ml ), 4 hours heating and refluxing it did the calcium chloride (0.94 g ), including reduced iron (4.73 g ).

After cooling, celite filtration it did in room temperature , washed with ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - (pyridine -3- yl methoxy ) aniline (2.2 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 3.68 (2 H, s ), 5.04 (2 H, s ), 6.31 - 6.41 (3 H, m ), 7.04 - 7.11 (1 H, m ), 7.29 -7.32 (1 H, m ), 7.74 - 7.79 (1 H, m ), 8.38 (1 H, dd, J=5.1, 1.8Hz ), 8.66 - 8.68 (1 H, m )

#### [0489]

##### Reference Example 74

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- to [tetrorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.30 g ) 48 hour heating and refluxing it did after adding[[ (4 and 6 -dimethyl pyrimidine -2- yl ) sulfanyl ] methyl ] aniline (1.15 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (60 mg ) including toluene (7.5 ml ), 4 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [4 - [[ (4 and 6 -dimethyl pyrimidine -2- yl ) sulfanyl ] methyl ] phenyl ] -N-

ドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.36g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.06(2H,m), 2.41(6H,s), 2.56(3H,s), 2.51-2.59(2H,m), 3.26(3H,s), 3.44-3.51(2H,m), 4.41(2H,s), 6.68-6.72(3H,m), 7.40(2H,d,J=8.0Hz), 8.63(1H,s)

#### 【0490】

##### 参考例 75

2,4-ジメキシベンジルアミン(10g)を N,N-ジメチルホルムアミド(100ml)に溶解し、トリエチルアミン(12.5ml)、4-ブロモ酪酸 tert-ブチル(16.0g)を滴下し、室温にて 8 時間攪拌した後、トリエチルアミン(7.7ml)を加えた。

4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(5.0g)にテトラヒドロフラン(100ml)を加え、トリエチルアミン(7.66ml)、メタンスルホニルクロライド(2.34ml)を加えた溶液を 2 時間攪拌し、N,N-ジメチルホルムアミド溶液に滴下した。

室温にて 2 時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-tert-ブтокシ-4-オキシブチル)(2,4-ジメキシベンジル)アミノ]-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(5.1g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30(3H,t,J=7.0Hz), 1.41(9H,s), 1.86(2H,m), 2.21(2H,t,J=7.4Hz), 2.51(3H,s), 3.48(2H,t,J=6.6Hz), 3.66(3H,s), 3.78(3H,s), 4.25(2H,q,J=7.0Hz), 4.51(2H,s), 6.38-6.43(2H,m), 7.04(1H,q,J=9.2Hz), 8.54(1H,s)

#### 【0491】

##### 参考例 76

4-tert-ブтокシ-4-オキシブチル)(2,4-ジメキシベンジル)アミノ]-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(5.1g)を N,N-ジメチルホルムアミド(76.5ml)に溶解し、tert-ブトキシカリウム(1.45g)を加え、100 deg C にて 20 分攪拌した。

室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、9-(2,4-ジ

(2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amine (0.36 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ;de 2.06 (2 H, m ), 2.41 (6 H, s ), 2.56 (3 H, s ), 2.51 - 2.59 (2 H, m ), 3.26 (3 H, s ), 3.44- 3.51 (2 H, m ), 4.41 (2 H, s ), 6.68 - 6.72 (3 H, m ), 7.40 (2 H, d, J=8.0Hz ), 8.63 (1 H, s )

#### [0490]

##### Reference Example 75

2 and 4 -dimethoxy benzylamine (10 g ) was melted in N, N-dimethylformamide (100 ml ), triethylamine (12.5 ml ), 4-bromo butanoic acid t- butyl (16.0 g ) was dripped, 8 -hour after agitating, triethylamine (7.7 ml ) was added with room temperature .

4 -hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl 2 hours it agitated solution which triethylamine (7.66 ml ), adds the methane sulfonyl chloride (2.34 ml ) to (5.0 g ) including tetrahydrofuran (100 ml ), dripped to N, N-dimethylformamide solution .

With room temperature in 2 hours after stirring , reaction mixture it extracted with with ethylacetate includingwater.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], 4 -t- butoxy -4- oxy butyl ) (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) amino ]-2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (5.1 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.30 (3 H, t, J=7.0Hz ), 1.41 (9 H, s ), 1.86 (2 H, m ), 2.21 (2 H, t, J=7.4Hz ), 2.51 (3 H, s ), 3.48 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.66 (3 H, s ), 3.78 (3 H, s ), 4.25 (2 H, q, J=7.0Hz ), 4.51 (2 H, s ), 6.38- 6.43 (2 H, m ), 7.04 (1 H, q, J=9.2Hz ), 8.54 (1 H, s )

#### [0491]

##### Reference Example 76

4 -t- butoxy -4- oxy butyl ) it melted (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) amino ]-2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (5.1 g ) in N, N- dimethylformamide (76.5 ml ), 20 minutes it agitated with 100 deg C including t- butoxy potassium (1.45 g ).

In room temperature after cooling, it extracted with with ethylacetate includingwater.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

It removed solvent under vacuum , it refined residue which is acquired with [shirikagerukaramukomatogurafii ], it

メトキシベンジル)-2-メチル-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-6-カルボン酸 tert -ブチルと9-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-メチル-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-6-カルボン酸エチルの混合物(3.8g)として得た。

9-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-メチル-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-6-カルボン酸 tert -ブチルと9-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-メチル-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-6-カルボン酸エチルの混合物(3.8g)に6規定塩酸(15.2ml)を加え1時間加熱還流した。

室温に冷却後、減圧下水を除去し、得られた残渣に飽和重層水を加え、テトラヒドロフラン/酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(1.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.05-2.15(2H,m), 2.38(3H,s), 2.73(2H,t,J=7.0Hz), 3.22-3.28(2H,m), 3.33(1H,m), 8.43(1H,s)

acquired 9 - (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 -methyl -5-oxo -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -6-carboxylic acid t- butyl and 9 - (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 -methyl -5-oxo -6, 7, 8, 9- mixture of [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -6-carboxylic acid ethyl (3.8 g ) as.

9 - (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 -methyl -5-oxo -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -6-carboxylic acid t- butyl and 9 - (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 -methyl -5-oxo -6, 7, 8, 9- 1 hour heating and refluxing it did in mixture (3.8 g ) of [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -6-carboxylic acid ethyl including 6 normal hydrochloric acid (15.2 ml ).

After cooling, it removed vacuum sewage in room temperature , in residue whichis acquired it extracted with tetrahydrofuran /ethylacetate including saturated aqueous sodium bicarbonate .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (1.0 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 2.05 - 2.15 (2 H, m), 2.38 (3 H, s), 2.73 (2 H, t, J=7.0Hz ), 3.22 - 3.28 (2 H, m ), 3.33(1 H, m ), 8.43 (1 H, s )

|                                          |             |           |        |      |          |
|------------------------------------------|-------------|-----------|--------|------|----------|
| 元素分析値C9H11N3Oとして                         |             |           |        |      |          |
| elemental analysis values C9H11N3O doing |             |           |        |      |          |
| Calcd. :C, 61. 00;H                      |             | , 6. 26;N |        |      | , 23. 71 |
| Calcd.:C,61.00;H                         |             | 6.26 ; N  |        |      | 23.71    |
| FouNd :                                  | :C, 61. 12; | ;H,       | 6. 37; | ;N,  | 23. 58   |
| FouNd:                                   | :C,61.12;   | ; H,      | 6.37 ; | ; N, | 23. 58   |

[0492]

参考例 77

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.50g)にトルエン(10ml)を加え、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.24g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(107mg)を加えて48時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、

[0492]

Reference Example 77

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.50 g ) 48 hour heating and refluxing it did after adding the(3 -chlorophenoxy ) aniline (1.24 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (107 mg ) including toluene (10 ml ), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with

酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.20g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.94(2H,t,J=6.2Hz), 2.38(3H,s), 3.22-3.33(2H,m), 3.40-3.52(2H,m), 6.51(1H,m), 6.64(1H,d,J=8.0Hz), 6.77(1H,dd,J=8.4,2.2Hz), 6.96-7.08(4H,m), 7.18(1H,d,J=8.2Hz), 7.34-7.45(2H,m), 7.78(1H,m), 8.46(1H,s)

#### 【0493】

##### 参考例 78

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.50g)にトルエン(4.8ml)を加え、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(0.83g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(72mg)を加えて48時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.38g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.99(2H,m), 2.38(3H,s), 3.29(2H,m), 3.62(2H,m), 6.83(2H,d,J=7.8Hz), 6.97-7.06(4H,m), 7.36-7.43(2H,m), 7.76(1H,m), 8.49(1H,s)

#### 【0494】

##### 参考例 79

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.30g)にトルエン(6.0ml)を加え、4-[[[(1-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]スルファンイル]アニリン(0.69g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(60mg)を加えて48時間加熱還流した。

ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [3 - (3-chlorophenoxy ) phenyl ] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -yldene ) amine (0.20 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub> );de 1.94 (2 H, t, J=6.2Hz ), 2.38 (3 H, s ), 3.22 - 3.33 (2 H, m ), 3.40 - 3.52 (2 H, m ), 6.51 (1 H, m ), 6.64 (1 H, d, J=8.0Hz ), 6.77 (1 H, dd, J=8.4, 2.2Hz ), 6.96 - 7.08 (4 H, m ), 7.18 (1 H, d, J=8.2Hz ), 7.34 - 7.45 (2 H, m ), 7.78(1 H, m ), 8.46 (1 H, s )

#### [0493]

##### Reference Example 78

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.50 g ) 48 hour heating and refluxing it did after adding the(4 -chlorophenoxy ) aniline (0.83 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (72 mg ) including toluene (4.8 ml ), 4 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [4 - (4-chlorophenoxy ) phenyl ] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -yldene ) amine (0.38 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub> );de 1.99 (2 H, m ), 2.38 (3 H, s ), 3.29 (2 H, m ), 3.62 (2 H, m ), 6.83 (2 H, d, J=7.8Hz ), 6.97 - 7.06(4 H, m ), 7.36 - 7.43 (2 H, m ), 7.76 (1 H, m ), 8.49 (1 H, s )

#### [0494]

##### Reference Example 79

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.30 g ) 48 hour heating and refluxing it did after adding[[ (1 -methyl tetrazole -5 -yl ) methyl ] sulfanyl ] aniline (0.69 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (60 mg ) including toluene (6.0 ml ), 4 -.

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-4-[[[(1-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]スルファンイル]アニリン(0.12g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.08(2H,m), 2.50(2H,m), 2.56(3H,s), 3.27(3H,s), 3.47(2H,t,J=6.2Hz), 3.99(3H,s), 4.25(2H,s), 6.71(2H,t,J=8.8Hz), 7.28(2H,d,J=8.4Hz), 8.61(1H,s)

#### 【0495】

##### 参考例 80

3-ニトロフェノール(4.0g)を N,N-ジメチルホルムアミド(40ml)に溶解し、炭酸カリウム(5.6g)、5-クロロメチル-4-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール(7.8g)を加え、70 deg C にて 2 時間攪拌した。

室温に冷却後、水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、5-メチル-4-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-2-フェニル-1,3-オキサゾール(5.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.47(3H,s), 5.07(2H,s), 7.35-7.47(5H,m), 7.81-7.92(2H,m), 7.99-8.04(2H,m)

#### 【0496】

##### 参考例 81

5-メチル-4-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-2-フェニル-1,3-オキサゾール(5.0g)を 85%エタノール(150ml)に溶解し、塩化カルシウム(0.89g)、還元鉄(4.5g)を加え、3 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) - 4 - [ (1 -methyl tetrazole -5-yl ) methyl ] sulfanyl ] aniline (0.12 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 2.08 (2 H, m ), 2.50 (2 H, m ), 2.56 (3 H, s ), 3.27 (3 H, s ), 3.47 (2 H, t, J=6.2Hz ), 3.99 (3 H, s ), 4.25 (2 H, s ), 6.71 (2 H, t, J=8.8Hz ), 7.28 (2 H, d, J=8.4Hz ), 8.61 (1 H, s )

#### [0495]

##### Reference Example 80

3 -nitro phenol it melted (4.0 g ) in N, N- dimethylformamide (40 ml ), 2 hours it agitated with 70 deg C potassium carbonate (5.6 g ), 5 -chloromethyl -4- methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole including (7.8 g ).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition tounderwater.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 5 -methyl -4- [(3 -nitro phenoxy ) methyl ] - 2 -phenyl -1, 3- oxazole (5.0 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 2.47 (3 H, s ), 5.07 (2 H, s ), 7.35 - 7.47 (5 H, m ), 7.81 - 7.92 (2 H, m ), 7.99 -8.04 (2 H, m )

#### [0496]

##### Reference Example 81

5 -methyl -4- [(3 -nitro phenoxy ) methyl ] - 2 -phenyl -1, 3- oxazole it melted (5.0 g ) in 85% ethanol (150 ml ), 3 hours heating and refluxing itdid calcium chloride (0.89 g ), including reduced iron (4.5 g ).

After cooling, celite filtration it did in room temperature , washed with ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including water.

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルにて洗浄し、3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(3.5g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.43(3H,s), 3.67(2H,br), 4.96(2H,s), 6.29-6.46(3H,m), 7.07(1H,t,J=8.0Hz), 7.41-7.45(3H,m), 7.98-8.04(2H,m)

#### 【0497】

##### 参考例 82

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.30g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.88g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(60mg)を加えて 28 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.43g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.01-2.13(2H,m), 2.44(3H,s), 2.51-2.59(2H,m), 2.56(3H,m), 3.25(3H,s), 3.45(2H,t,J=6.2Hz), 5.00(2H,s), 6.37-6.47(2H,m), 6.72-6.79(1H,m), 7.21-7.29(1H,m), 7.41-7.47(3H,m), 7.98-8.04(2H,m), 8.63(1H,s)

#### 【0498】

##### 参考例 83

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.30g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.95g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(64mg)を加えて 24 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was washed with hexane /ethylacetate , 3 - [ (5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] aniline (3.5 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 2.43 (3 H, s ), 3.67 (2 H, br ), 4.96 (2 H, s ), 6.29 - 6.46 (3 H, m ), 7.07 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.41- 7.45 (3 H, m ), 7.98 - 8.04 (2 H, m )

#### 【0497】

##### Reference Example 82

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.30 g ) 28 hour heating and refluxing it did after adding[ (5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] aniline (0.88 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (60 mg ) including toluene (6.0 ml ), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yldene ) - 3 - [ (5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] aniline (0.43 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 2.01 - 2.13 (2 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.51 - 2.59 (2 H, m ), 2.56 (3 H, m ), 3.25(3 H, s ), 3.45 (2 H, t, J=6.2Hz ), 5.00 (2 H, s ), 6.37 - 6.47 (2 H, m ), 6.72 - 6.79 (1 H, m ), 7.21 - 7.29 (1 H, m ), 7.41 - 7.47 (3 H, m ), 7.98 - 8.04 (2 H, m ), 8.63 (1 H, s )

#### 【0498】

##### Reference Example 83

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.30 g ) 24 hour heating and refluxing it did after adding the[ (5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] aniline (0.95 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (64 mg ) including toluene (6.0 ml ), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium

乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[ (5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.40g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95-2.09(2H,m), 2.45(3H,s), 2.54(3H,s), 2.63(2H,t,J=7.4Hz), 3.37-3.47(2H,m), 5.00(2H,s), 5.61(1H,m), 6.39-6.48(2H,m), 6.74-6.80(1H,m), 7.22-7.31(1H,m), 7.40-7.46(3H,m), 7.98-8.04(2H,m), 8.71(1H,s)

#### 【0499】

##### 参考例 84

N-(3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド(3.0g)を N, N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、炭酸カリウム(3.3g)、2-(クロロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール(3.75g)を加え、50 deg C にて 2 時間攪拌した。

室温に冷却後、水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)フェニル]アセトアミド(3.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.17(3H,s), 5.48(2H,s), 6.77-6.83(1H,m), 7.06-7.11(1H,m), 7.20-7.28(2H,m), 7.36-7.55(3H,m), 7.87-7.92(1H,m), 8.01-8.06(1H,m)

#### 【0500】

##### 参考例 85

N-[3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)フェニル]アセトアミド(2.4g)をエタノール(24ml)に溶解し、濃塩酸(4.8ml)を加え、3 時間加熱還流した。

室温に冷却後、減圧下溶媒を除去し得られた残渣に飽和重層水を加え中和し、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をヘキサン/

sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - [ (5 -methyl -2-phenyl -1, 3 - oxazole -4 - yl ) methoxy ] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9 - [tetrahydronopirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5 -yldene ) aniline (0.40 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.95 - 2.09 (2 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.54 (3 H, s ), 2.63 (2 H, t, J=7.4Hz ), 3.37 - 3.47(2 H, m ), 5.00 (2 H, s ), 5.61 (1 H, m ), 6.39 - 6.48 (2 H, m ), 6.74 - 6.80 (1 H, m ), 7.22 - 7.31 (1 H, m ), 7.40 - 7.46 (3 H, m ), 7.98 - 8.04 (2 H, m ), 8.71 (1 H, s )

#### [0499]

##### Reference Example 84

It melted N- (3 -hydroxyphenyl ) acetamide (3.0 g ) in N, N-dimethylformamide (30 ml ), 2 hours it agitated with 50 deg C potassium carbonate (3.3 g ), 2 - (chloromethyl ) - 1 and 3 -benzothiazole including (3.75 g ).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition to under water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [3 - (1 and 3 -benzothiazole -2 - yl methoxy ) phenyl ] acetamide (3.0 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 2.17 (3 H, s ), 5.48 (2 H, s ), 6.77 - 6.83 (1 H, m ), 7.06 - 7.11 (1 H, m ), 7.20 - 7.28 (2 H, m ), 7.36 - 7.55 (3 H, m ), 7.87 - 7.92 (1 H, m ), 8.01 - 8.06 (1 H, m )

#### [0500]

##### Reference Example 85

It melted N- [3 - (1 and 3 -benzothiazole -2 - yl methoxy ) phenyl ] acetamide (2.4 g ) in ethanol (24 ml ), 3 hours heating and refluxing it did including concentrated hydrochloric acid (4.8 ml ).

It removed solvent after cooling and under vacuum in room temperature and it neutralized in residue which is acquired including saturated aqueous sodium bicarbonate ,extracted with ethylacetate .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is

酢酸エチルにて洗浄し、3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)アニリン(2.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70(2H,s), 5.45(2H,s), 6.32 -6.47(3H,m), 7.07(1H,t,J=8.0Hz), 7.38-7.50(2H, m), 7.87-7.92(1H,m), 8.00-8.05(1H,m)

### [0501]

#### 参考例 86

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)アニリン(0.58g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 36 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.21g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.84-1.98(2H,m), 2.54(3H,s), 2.58(2H,t,J=7.0Hz), 3.33-3.43(2H,m), 5.50(2 H,s), 5.60(1H,m), 6.42-6.48(2H,m), 6.76-6.82 (1H,m), 7.23-7.54(3H,m), 7.87-7.92(1H,d,J=8.0 Hz), 8.71(1H,s)

### [0502]

#### 参考例 87

5-メチル-2-フェニル-4-[[トリブチル(クロロ)ホスホラニル]メチル]-1,3-オキサゾール(3.0g)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、28%ナトリウムメトキサイド/メタノール溶液(1.36g)を加え、0 deg Cにて 30 分攪拌した後、3-ニトロベンズアルデヒド(0.88g)を加えた。

室温にて 4 時間攪拌した後、減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、5-メチル-4-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)エテニル]-2-フェニル-1,3-オキサゾール(1.3g)を得た。

acquired was washed with hexane /ethylacetate , 3 - (1 and 3 -benzothiazole -2- yl methoxy ) aniline (2.0 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 3.70 (2 H, s ), 5.45 (2 H, s ), 6.32 - 6.47 (3 H, m ), 7.07 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.38 - 7.50(2 H, m ), 7.87 - 7.92 (1 H, m ), 8.00 - 8.05 (1 H, m )

### [0501]

#### Reference Example 86

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 36 hour heating and refluxing it did after adding the(1 and 3 -benzothiazole -2- yl methoxy ) aniline (0.58 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - (1 and 3 -benzothiazole -2- yl methoxy )-N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) aniline (0.21 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.84 - 1.98 (2 H, m ), 2.54 (3 H, s ), 2.58 (2 H, t, J=7.0Hz ), 3.33 - 3.43 (2 H, m ), 5.50(2 H, s ), 5.60 (1 H, m ), 6.42 - 6.48 (2 H, m ), 6.76 - 6.82 (1 H, m ), 7.23 - 7.54 (3 H, m ), 7.87 - 7.92 (1 H, d, J=8.0Hz ), 8.71 (1 H, s )

### [0502]

#### Reference Example 87

5 -methyl -2- phenyl -4- [[tributyl (chloro ) phosphoranyl ] methyl ] - 1 and 3 -oxazole (3.0 g ) was melted in tetrahydrofuran (30 ml ), 30minutes after agitating, 3 -nitro benzaldehyde (0.88 g ) was added with 0 deg C including 28% sodium methoxide /methanol solution (1.36 g ).

4 hours after agitating, it removed solvent under vacuum with the room temperature , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 5 -methyl -4- [(E ) - 2 - (3 -nitrophenyl ) ethenyl ] - 2 -phenyl -1, 3- oxazole (1.3 g )

-1,3-オキサゾール(1.3g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.53(3H,s), 7.03(1H,d,J=16.0Hz), 7.37-7.56(5H,m), 7.76-7.81(1H,m), 8.40(1H,m)

### 【0503】

#### 参考例 88

5-メチル-4-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)エテニル]-2-フェニル-1,3-オキサゾール(1.3g)を 85%エタノール(39ml)に溶解し、塩化カルシウム(0.24g)、還元鉄(1.2g)を加え、4 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[(E)-2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エテニル]アニリン(0.63g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.48(3H,s), 3.69(2H,br), 6.57-6.63(1H,m), 6.85(1H,d,J=15.6Hz), 6.86(1H,m), 6.94-6.98(1H,s), 7.15(1H,t,J=7.6Hz), 7.27(1H,d,J=15.8Hz), 7.43-7.49(3H,m), 8.04-8.09(2H,m)

### 【0504】

#### 参考例 89

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-[(E)-2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エテニル]アニリン(0.62g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 30 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[(E)-2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エテニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(165mg)を得た。

was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 2.53 (3 H, s ), 7.03 (1 H, d, J=16.0Hz ), 7.37 - 7.56 (5 H, m ), 7.76 - 7.81 (1 H, m ), 8.40(1 H, m )

### 【0503】

#### Reference Example 88

5 -methyl -4- [ ( E ) - 2 - ( 3 -nitrophenyl ) ethenyl ] - 2 -phenyl -1, 3- oxazole it melted (1.3 g ) in 85% ethanol (39 ml ), 4 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.24 g ), including reduced iron (1.2 g ).

After cooling, celite filtration it did in room temperature , washed with ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - [ ( E ) - 2 - ( 5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) ethenyl ] aniline (0.63 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 2.48 (3 H, s ), 3.69 (2 H, br ), 6.57 - 6.63 (1 H, m ), 6.85 (1 H, d, J=15.6Hz ), 6.86 (1 H, m ), 6.94- 6.98 (1 H, s ), 7.15 (1 H, t, J=7.6Hz ), 7.27 (1 H, d, J=15.8Hz ), 7.43 - 7.49 (3 H, m ), 8.04 - 8.09 (2 H, m )

### 【0504】

#### Reference Example 89

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 30 hour heating and refluxing it did after adding the[ ( E ) - 2 - ( 5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) ethenyl ] aniline (0.62 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - [ ( E ) - 2 - ( 5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) ethenyl ] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) aniline (165 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.02-2.13(2H,m), 2.50(3H,s), 2.56(3H,s), 2.67(2H,t,J=7.0Hz), 2.86(1H,t,J=7.0Hz), 3.41-3.54(2H,m), 5.62(1H,m), 6.67-6.72(1H,m), 6.91(1H,d,J=15.8Hz), 6.95(1H,s), 7.29-7.49(6H,m), 8.04-8.09(2H,m), 8.76(1H,s)

#### 【0505】

##### 参考例 90

4-クロロベンズアミド(10g)に 1,3-ジクロロケトン(9.0g)を加えて、3 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(クロロメチル)-2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール(4.7g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 4.57(2H,s), 7.44(2H,d,J=8.8Hz), 7.71(1H,s), 7.98(2H,d,J=8.8Hz)

#### 【0506】

##### 参考例 91

3-ニトロフェノール(1.12g)を N,N-ジメチルホルムアミド(22.4ml)に溶解し、炭酸カリウム(1.7g)、4-クロロメチル-2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール(2.2g)を加えて、室温にて 4 時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(4-クロロフェニル)-4-[3-ニトロフェノキシ]メチル]-1,3-オキサゾール(1.3g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 5.15(2H,s), 7.34-7.36(1H,m), 7.43-7.49(3H,m), 7.79(1H,s), 7.85-7.98(2H,m), 3.7.99-8.02(2H,m)

#### 【0507】

##### 参考例 92

2-(4-クロロフェニル)-4-[3-ニトロフェノキシ]メチル]-1,3-オキサゾール(1.3g)を 85%エタノール(39ml)に溶解し、塩化カルシウム(0.22g)、還元鉄(1.1g)を加え、4 時間加熱還流した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 2.02 - 2.13 (2H, m ), 2.50 (3 H, s ), 2.56 (3 H, s ), 2.67 (2 H, t, J=7.0Hz ), 2.86 (1 H, t, J=7.0Hz ), 3.41- 3.54 (2 H, m ), 5.62 (1 H, m ), 6.67 - 6.72 (1 H, m ), 6.91 (1 H, d, J=15.8Hz ), 6.95 (1 H, s ), 7.29 - 7.49 (6 H, m ), 8.04 - 8.09 (2 H, m ), 8.76 (1 H, s )

#### 【0505】

##### Reference Example 90

4 -chlorobenzamide 3 hours heating and refluxing it made (10 g ) 1 and 3 -dichloro ketone including (9.0 g ).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 4 - (chloromethyl ) - 2 - (4 -chlorophenyl ) - 1 and 3 -oxazole (4.7 g ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 4.57 (2 H, s ), 7.44 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.71 (1 H, s ), 7.98 (2 H, d, J=8.8Hz )

#### 【0506】

##### Reference Example 91

3 -nitro phenol it melted (1.12 g ) in N, N-dimethylformamide (22.4 ml ), 4 hours it agitated with room temperature potassium carbonate (1.7 g ), 4 -chloromethyl -2-(4 -chlorophenyl ) - 1 and 3 -oxazole including (2.2 g ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 - (4 -chlorophenyl ) - 4 - [ (3 -nitro phenoxy ) methyl ] - 1 and 3 -oxazole (1.3 g ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 5.15 (2 H, s ), 7.34 - 7.36 (1 H, m ), 7.43 - 7.49 (3 H, m ), 7.79 (1 H, s ), 7.85 - 7.98 (2 H, m ), 3.7.99-8.02(2H,m)

#### 【0507】

##### Reference Example 92

2 - (4 -chlorophenyl ) - 4 - [ (3 -nitro phenoxy ) methyl ] - 1 and 3 -oxazole it melted (1.3 g ) in 85% ethanol (39 ml ), 4 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.22 g ), including reduced iron (1.1 g ).

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]アニリン(0.67g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.67(2H,br), 5.03(2H,s), 6.31-6.45(3H,s), 7.08(1H,t,J=8.4Hz), 7.44(2H,d,J=8.8Hz), 7.71(1H,m), 7.98(2H,d,J=8.8Hz)

#### 【0508】

##### 参考例 93

ベンズチオアミド(15g)をエタノール(150ml)に溶解し、1,3-ジクロロケトン(15.3g)を加えて、4時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(クロロメチル)-2-フェニル-1,3-チアゾール(8.5g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 4.74(2H,s), 7.37-7.47(4H,m), 7.88-7.96(2H,m)

#### 【0509】

##### 参考例 94

3-ニトロフェノール(2.76g)をN,N-ジメチルホルムアミド(55.2ml)に溶解し、炭酸カリウム(4.1g)、4-(クロロメチル)-2-フェニル-1,3-チアゾール(5.0g)を加えて、室温にて4時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-2-フェニル-1,3-チアゾール

After cooling, celite filtration it did in room temperature, washed with ethylacetate.

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 3 - [[2 - (4-chlorophenyl) - 1 and 3 -oxazole -4- yl ] methoxy ] aniline (0.67 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 3.67 (2 H, br), 5.03 (2 H, s ), 6.31 - 6.45 (3 H, s ), 7.08 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.44 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.71(1 H, m ), 7.98 (2 H, d, J=8.8Hz )

#### [0508]

##### Reference Example 93

It melted benz thioamide (15 g ) in ethanol (150 ml ), 4 hours heating and refluxing it did 1 and 3 -dichloro ketone including (15.3 g ).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 4 - (chloromethyl) - 2 -phenyl -1, 3 - thiazole (8.5 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 4.74 (2 H, s ), 7.37 - 7.47 (4 H, m ), 7.88 - 7.96 (2 H, m )

#### [0509]

##### Reference Example 94

3 -nitro phenol it melted (2.76 g ) in N, N-dimethylformamide (55.2 ml ), 4 hours it agitated with room temperature potassium carbonate (4.1 g ), 4 - (chloromethyl) - 2 -phenyl -1, 3 - thiazole including (5.0 g ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 4 - [(3 -nitro phenoxy )

(5.2g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 5.34(2H,s), 7.33-7.37(2H,m), 7.84-7.88(1H,m), 7.93-7.99(3H,m)

#### 【0510】

##### 参考例 95

4-[3-(3-ニトロフェノキシ)メチル]-2-フェニル 1,3-チアゾール(5.2g)を 85%エタノール(156ml)に溶解し、塩化カルシウム(0.92g)、還元鉄(4.7g)を加え、4 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(3.8g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.68(2H,br), 5.23(2H,s), 6.29-6.46(3H,m), 7.07(1H,t,J=8.0Hz), 7.25-7.29(1H,m), 7.41-7.46(3H,m), 7.92-7.98(2H,m)

#### 【0511】

##### 参考例 96

チオフェン-2-カルボキサミド(15g)に 1,3-ジクロロケトン(14.8g)を加えて、3 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(クロロメチル)-2-チエニル-1,3-オキサゾール(8.1g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 4.55(2H,s), 7.09-7.13(1H,m), 7.43-7.46(1H,m), 7.64(1H,s), 7.68-7.70(1H,m)

#### 【0512】

##### 参考例 97

methyl ] - 2 -phenyl 1, 3- thiazole (5.2 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 5.34 (2 H, s ), 7.33 - 7.37 (2 H, m ), 7.84 - 7.88 (1 H, m ), 7.93 - 7.99 (3 H, m )

#### [0510]

##### Reference Example 95

4 - [ (3 -nitro phenoxy ) methyl ] - 2 -phenyl 1, 3- thiazole it melted (5.2 g ) in 85% ethanol (156 ml ), 4 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.92 g ), including reduced iron (4.7 g ).

After cooling, celite filtration it did in room temperature , washed with ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - [ (2 -phenyl -1, 3-thiazole -4- yl ) methoxy ] aniline (3.8 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 3.68 (2 H, br ), 5.23 (2 H, s ), 6.29 - 6.46 (3 H, m ), 7.07 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.25 - 7.29(1 H, m ), 7.41 - 7.46 (3 H, m ), 7.92 - 7.98 (2 H, m )

#### [0511]

##### Reference Example 96

3 hours heating and refluxing it made thiophene -2-carboxamide (15 g ) 1 and 3 -dichloro ketone including (14.8 g ).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ], 4 - (chloromethyl ) - 2 -thienyl -1, 3- oxazole (8.1 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 4.55 (2 H, s ), 7.09 - 7.13 (1 H, m ), 7.43 - 7.46 (1 H, m ), 7.64 (1 H, s ), 7.68 - 7.70 (1 H, m )

#### [0512]

##### Reference Example 97

3-ニトロフェノール(4.7g)を N,N-ジメチルホルムアミド(46.5ml)に溶解し、炭酸カリウム(6.9g)、4-(クロロメチル)-2-チエニル-1,3-オキサゾール(8.0g)を加えて、室温にて4時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-2-チエニル-1,3-オキサゾール(7.4g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 5.13(2H,s), 7.13(1H,dd,J=4.8Hz,2.0Hz), 7.69-7.72(2H,m), 7.84-7.89(2H,m)

### [0513]

#### 参考例 98

3-ニトロベンズアミド(10g)に 1,3-ジクロロケトン(8.4g)を加えて、3時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(クロロメチル)-2-(3-ニトロフェニル)-1,3-オキサゾール(7.7g)を得た。

3-クロロフェノール(2.27g)を N,N-ジメチルホルムアミド(45.4ml)に溶解し、炭酸カリウム(3.2g)、4-(クロロメチル)-2-(3-ニトロフェニル)-1,3-オキサゾール(4.0g)を加えて、室温にて4時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-[(3-クロロフェノキシ)メチル]-2-(3-ニトロフェニル)-1,3-オキサゾール(3.4g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 5.07(2H,s), 6.84-7.27(5H,m), 7.67(1H,t,J=7.8Hz), 7.82-7.83(2H,t,J=7.8Hz), 8.28-8.41(2H,m), 8.89(1H,m)

3-nitro phenol it melted (4.7 g ) in N, N-dimethylformamide (46.5 ml ), 4 hours it agitated with room temperature potassium carbonate (6.9 g ), 4 - (chloromethyl) - 2 -thienyl - 1, 3-oxazole including (8.0 g ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 4 - [(3-nitro phenoxy)methyl] - 2 -thienyl - 1, 3-oxazole (7.4 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 5.13 (2 H, s), 7.13 (1 H, dd, J=4.8Hz, 2.0Hz), 7.69 - 7.72 (2 H, m), 7.84 - 7.89 (2 H, m)

### [0513]

#### Reference Example 98

3-nitrobenzamide 3 hours heating and refluxing it made (10 g ) 1 and 3-dichloro ketone including (8.4 g ).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 4 - (chloromethyl) - 2 - (3-nitrophenyl) - 1 and 3 -oxazole (7.7 g ) wasacquired.

3-chlorophenol it melted (2.27 g ) in N, N-dimethylformamide (45.4 ml ), 4 hours it agitated with room temperature potassium carbonate (3.2 g ), 4 - (chloromethyl) - 2 - (3-nitrophenyl) - 1 and 3 -oxazole including the(4.0 g ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 4 - [(3-chlorophenoxy)methyl] - 2 - (3-nitrophenyl) - 1 and 3 -oxazole (3.4 g ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 5.07 (2 H, s), 6.84 - 7.27 (5 H, m), 7.67 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.82 - 7.83 (2 H, t, J=7.8Hz), 8.28 - 8.41 (2 H, m), 8.89 (1 H, m)

## 【0514】

## 参考例 99

4-[(3-クロロフェノキシ)メチル]-2-(3-ニトロフェニル)-1,3-オキサゾール(3.4g)を85%エタノール(102ml)に溶解し、塩化カルシウム(0.57g)、還元鉄(2.9g)を加え、4時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[4-[(3-クロロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]アニリン(1.9g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.80(2H,br), 5.04(2H,s), 6.74-6.80(1H,m), 6.86-7.03(3H,m), 7.17-7.28(2H,m), 7.36-7.46(2H,m), 7.70(1H,m)

## 【0515】

## 参考例 100

アントラニル酸(1.0g)をアセトニトリル(20ml)に溶解し、ジメチルアミン/メタノール溶液(7.3ml)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(3.1g)を加え室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に1規定塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-アミノ-N,N-ジメチルベンズアミド(0.35g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.06(6H,s), 4.35(2H,br), 6.66-6.75(2H,m), 7.07-7.19(2H,m)

## 【0516】

## 参考例 101

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、2-アミノ-N,N-ジメチルベンズアミド(0.37g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を

## [0514]

## Reference Example 99

4 - [ (3 -chlorophenoxy ) methyl ] - 2 - (3 -nitrophenyl ) - 1 and 3 -oxazole it melted (3.4 g ) in 85% ethanol (102 ml ), 4 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.57 g ), including reduced iron (2.9 g ).

After cooling, celite filtration it did in room temperature , washed with ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - [4 - [ (3 -chlorophenoxy ) methyl ] - 1 and 3 -oxazole -2 - yl ] aniline (1.9 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 3.80 (2 H, br ), 5.04 (2 H, s ), 6.74 - 6.80 (1 H, m ), 6.86 - 7.03 (3 H, m ), 7.17 -7.28 (2 H, m ), 7.36 - 7.46 (2 H, m ), 7.70 (1 H, m )

## [0515]

## Reference Example 100

It melted anthranilic acid (1.0 g ) in acetonitrile (20 ml ), after adding dimethyl amine /methanol solution (7.3 ml ), 2 hours it agitated with room temperature 1 - [3 - (dimethylamino ) propyl ] - 3 -ethyl carbodiimide \*acetate including (3.1 g ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including 1 normal hydrochloric acid .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 -amino -N, N-dimethyl benzamide (0.35 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 3.06 (6 H, s ), 4.35 (2 H, br ), 6.66 - 6.75 (2 H, m ), 7.07 - 7.19 (2 H, m )

## [0516]

## Reference Example 101

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tectorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 48 hour heating and refluxing it did after adding the(0.37 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 2

加えて 48 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N,N-ジメチル-2-[2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]ベンズアミド(0.11g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00-2.11(2H,m), 2.53(3H,s), 2.61(2H,t,J=7.4Hz), 2.98(3H,s), 3.04(3H,s), 3.36-3.46(2H,m), 5.95(1H,m), 6.75(1H,d,J=8.0Hz), 7.14(1H,td,J=7.4,1.0Hz), 7.30-7.39(2H,m), 8.53(1H,s)

#### 【0517】

##### 参考例 102

2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]安息香酸(4.0g)をアセトニトリル(80ml)に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩(2.2g)を加えた後、トリエチルアミン(4.1ml)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(5.7g)を加え室温にて3時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、残渣に水を加え酢酸エチル/エーテルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-アミノ-N,N-ジメチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(1.9g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.05(6H,s), 4.34(2H,s), 6.75(1H,d,J=8.4Hz), 6.85-7.00(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.4Hz)

#### 【0518】

##### 参考例 103

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、2-アミノ-N,N-ジメチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(0.73g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて40時間加熱還流した。

-amino -N, N- dimethyl benzamide .

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ], N, N- dimethyl -2- [ (2-methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amino ] benzamide (0.11 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 2.00 - 2.11 (2 H, m ), 2.53 (3 H, s ), 2.61 (2 H, t, J=7.4Hz ), 2.98 (3 H, s ), 3.04 (3 H, s ), 3.36- 3.46 (2 H, m ), 5.95 (1 H, m ), 6.75 (1 H, d, J=8.0Hz ), 7.14 (1 H, td, J=7.4, 1.0Hz ), 7.30 - 7.39 (2 H, m ), 8.53 (1 H, s )

#### [0517]

##### Reference Example 102

2-amino -5- it melted [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoic acid (4.0 g ) in acetonitrile (80 ml ), after adding the dimethyl amine acetate (2.2 g ), 3 hours it agitated with room temperature triethylamine (4.1 ml ), 1 - [3 - (dimethylamino ) propyl ] - 3-ethyl carbodiimide \*acetate including (5.7 g ).

It removed solvent under vacuum , in residue it extracted with ethylacetate /ether including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ], 2 -amino -N, N-dimethyl -5- [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzamide (1.9 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 3.05 (6 H, s ), 4.34 (2 H, s ), 6.75 (1 H, d, J=8.4Hz ), 6.85 - 7.00 (4 H, m ), 7.53 (2 H, d, J=8.4Hz )

#### [0518]

##### Reference Example 103

2-methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 40 hour heating and refluxing it did after adding the[4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzamide (0.73 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 2 -amino -N, N-dimethyl -5-.

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N,N-ジメチル-2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(0.28g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.09(2H,m), 2.53(3H,s), 2.68(2H,t,J=6.8Hz), 3.02(6H,s), 3.38-3.47(2H,m), 3.91-3.98(1H,m), 5.76(1H,m), 6.75(1H,d,J=8.8Hz), 7.03-7.11(4H,m), 7.59(2H,d,J=8.4Hz), 8.54(1H,s)

#### 【0519】

##### 参考例 104

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.79g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて40時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.28g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82-1.97(4H,m), 2.04-2.15(2H,m), 2.53(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.2Hz), 3.37-3.55(6H,m), 5.77(1H,m), 6.77(1H,d,J=9.2Hz), 7.03-7.11(4H,m), 7.59(2H,d,J=8.4Hz), 8.53(1H,s)

#### 【0520】

##### 参考例 105

3-トリフルオロメノール(5.0g)をジメチルスルホキシド(64ml)に溶解し、カリウム tert-ブトキシド(4.9g)を加えた後、3-フルオロニトロベンゼン(6.4g)を加え、120 deg Cにて14時間攪拌した。

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N, N- dimethyl -2- [(2-methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amino ] -5 - [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzamide (0.28 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub> );de 2.09 (2 H, m ), 2.53 (3 H, s ), 2.68 (2 H, t, J=6.8Hz ), 3.02 (6 H, s ), 3.38 - 3.47 (2 H, m ), 3.91- 3.98 (1 H, m ), 5.76 (1 H, m ), 6.75 (1 H, d, J=8.8Hz ), 7.03 - 7.11 (4 H, m ), 7.59 (2 H, d, J=8.4Hz ), 8.54 (1 H, s )

#### [0519]

##### Reference Example 104

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 40 hour heating and refluxing it did after adding the[4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (0.79 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 2 - (pyrrolidine -1- ylcarbonyl ) - 4 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) -2 - (pyrrolidine -1- ylcarbonyl ) - 4 - [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (0.28 g ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub> );de 1.82 - 1.97 (4 H, m ), 2.04 - 2.15 (2 H, m ), 2.53 (3 H, s ), 2.69 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.37 - 3.55 (6 H, m ), 5.77 (1 H, m ), 6.77 (1 H, d, J=9.2Hz ), 7.03 - 7.11 (4 H, m ), 7.59 (2 H, d, J=8.4Hz ), 8.53 (1 H, s )

#### [0520]

##### Reference Example 105

3 -trifluoro phenol it melted (5.0 g ) in dimethyl sulfoxide (64 ml ), after adding potassium t- butoxide (4.9 g ),14 hours it agitated with 120 deg C 3 -fluoro nitrobenzene including (6.4 g ).

反応液を室温に冷却後、水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

1 標準水酸化ナトリウム、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-(3-トリフルオロフェノキシ)ニトロベンゼン(7.5g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23(3H,m), 7.45-7.50(3H,m), 7.82-7.85(1H,m), 7.97-8.06(1H,m)

#### 【0521】

##### 参考例 106

3-(3-トリフルオロフェノキシ)ニトロベンゼン(7.5g)に 85%エタノール溶液(225ml)を加え、塩化カルシウム(1.47g)、還元鉄(7.4g)を加えて、3 時間加熱環流した。

反応液を室温に冷却後、減圧下エタノールを除去し、セライトろ過して酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-(3-トリフルオロフェノキシ)アニリン(5.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.73(2H,br), 6.33-6.51(3H,m), 7.09-7.45(5H,m)

#### 【0522】

##### 参考例 107

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼビン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-(3-トリフルオロフェノキシ)アニリン(0.57g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 36 時間加熱還流した。

反応液を室温に冷却後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メ

reaction mixture in room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate inaddition to underwater.

You washed with 1 normal sodium hydroxide , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - (3 -trifluoro phenoxy ) nitrobenzene (7.5 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 7.23 (3 H, m ), 7.45 - 7.50 (3 H, m ), 7.82 - 7.85 (1 H, m ), 7.97 - 8.06 (1 H, m )

#### [0521]

##### Reference Example 106

3 - 3 hours refluxing with heating it did in (3 -trifluoro phenoxy ) nitrobenzene (7.5 g ) including 85% ethanol solution (225 ml ), the calcium chloride (1.47 g ), including reduced iron (7.4 g ).

reaction mixture it removed ethanol after cooling and under vacuum in room temperature , celite filtration did and washed with ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - (3 -trifluoro phenoxy ) aniline (5.0 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 3.73 (2 H, br ), 6.33 - 6.51 (3 H, m ), 7.09 - 7.45 (5 H, m )

#### [0522]

##### Reference Example 107

2-methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydropyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 36 hour heating and refluxing it did after adding the(3 -trifluoro phenoxy ) aniline (0.57 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 3 -.

reaction mixture in room temperature after cooling, was extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with

チル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-(3-トリフルオロフェノキシ)アニリン(0.29g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97-2.10(2H,m), 2.54(3H,s), 2.66(2H,d,J=7.2Hz), 3.38-3.48(2H,m), 5.66(1H,m), 6.46-6.49(1H,m), 6.58-6.64(1H,m), 6.75-6.81(1H,m), 7.18-7.49(5H,m), 8.71(1H,s)

### 【0523】

#### 参考例 108

2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]安息香酸(3.8g)をアセトニトリル(75ml)に溶解し、モルホリン(3.3ml)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(3.6g)を加え室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に1規定塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。

5%重層水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(2.35g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.62-3.75(8H,m), 4.34(2H,b,r), 6.76(1H,d,J=8.8Hz), 6.82(1H,d,J=2.6Hz), 6.90-6.99(3H,m), 7.53(2H,d,J=8.4Hz)

### 【0524】

#### 参考例 109

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.83g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて36時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.23

[shirikagerukaramukomatogurafii], N-(2-methyl-6,7,8,9-[tetrahydroopirimido] [4 and 5-b] azepine -5-ylidene) -3 -(3 -trifluoro phenoxy ) aniline (0.29 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.97 - 2.10 (2 H, m ), 2.54 (3 H, s ), 2.66 (2 H, d, J=7.2Hz ), 3.38 - 3.48 (2 H, m ), 5.66(1 H, m ), 6.46 - 6.49 (1 H, m ), 6.58 - 6.64 (1 H, m ), 6.75 - 6.81 (1 H, m ), 7.18 - 7.49 (5 H, m ), 8.71 (1 H, s )

### [0523]

#### Reference Example 108

2-amino -5- it melted [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoic acid (3.8 g ) in acetonitrile (75 ml ), after adding the morpholine (3.3 ml ), 2 hours it agitated with room temperature 1 - [3 - (dimethylamino ) propyl ] - 3 -ethyl carbodiimide \*acetate including (3.6 g ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including 1 normal hydrochloric acid .

With 5% aqueous sodium bicarbonate , saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii], 2 - (morpholine -4-ylcarbonyl ) - 4 - [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (2.35 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ;de 3.62 - 3.75 (8 H, m ), 4.34 (2 H, br ), 6.76 (1 H, d, J=8.8Hz ), 6.82 (1 H, d, J=2.6Hz ), 6.90 - 6.99(3 H, m ), 7.53 (2 H, d, J=8.4Hz )

### [0524]

#### Reference Example 109

2-methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydroopirimido] [4 and 5-b] azepine -5-on (0.20 g ) 36 hour heating and refluxing it did after adding the[4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (0.83 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 2 - (morpholine -4-ylcarbonyl ) - 4 -.

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii], N-(2-methyl-6,7,8,9-Teatrahidropirimido) [4 and 5-b] azepine -5-ylidene) -2 - (morpholine -4- ylcarbonyl ) - 4 - [4 - (trifluoromethyl )

g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-2.23(2H,m), 2.55(3H,s), 2.66(2H,m), 3.38(2H,m), 3.64-3.76(6H,m), 5.66(1H,m), 6.73(1H,dd,J=8.0,1.0Hz), 7.03-7.11(4H,m), 7.60(2H,d,J=8.6Hz), 8.63(1H,s)

#### 【0525】

##### 参考例 110

2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]安息香酸(3.0g)をアセトニトリル(60ml)に溶解し、ピペリジン-4-カルボン酸エチル(3.2g)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(3.9g)を加え室温にて3時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に1規定塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。

5%重層水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-[2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル(2.4g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.0Hz), 1.64-1.81(2H,m), 1.91-2.01(2H,m), 2.57(1H,m), 3.00-3.14(2H,m), 4.07-4.22(2H,m), 4.15(2H,q,J=7.0Hz), 6.75(1H,d,J=8.4Hz), 6.82(1H,d,J=2.6Hz), 6.90-7.00(3H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz)

#### 【0526】

##### 参考例 111

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.40g)にトルエン(12.0ml)を加え、1-[2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル(2.0g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(86mg)を加えて36時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸エ

phenoxy] aniline (0.23 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.89 - 2.23 (2H, m ), 2.55 (3 H, s ), 2.66 (2 H, m ), 3.38 (2 H, m ), 3.64 - 3.76(6 H, m ), 5.66 (1 H, m ), 6.73 (1 H, dd, J=8.0, 1.0Hz ), 7.03 - 7.11 (4 H, m ), 7.60 (2 H, d, J=8.6Hz ), 8.63 (1 H, s )

#### 【0525】

##### Reference Example 110

2-amino-5-it melted [4-(trifluoromethyl) phenoxy] benzoic acid (3.0 g) in acetonitrile (60 ml), after adding the piperidine-4-carboxylic acid ethyl (3.2 g), 3 hours it agitated with room temperature 1-[3-(dimethylamino) propyl]-3-ethyl carbodiimide \*acetate including (3.9 g).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including 1 normal hydrochloric acid.

With 5% aqueous sodium bicarbonate, saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukomatogurafii], 1-[2-amino-5-[4-(trifluoromethyl) phenoxy] benzoyl] piperidine-4-carboxylic acid ethyl (2.4 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.26 (3 H, t, J=7.0Hz), 1.64 - 1.81 (2 H, m ), 1.91 - 2.01 (2 H, m ), 2.57 (1 H, m ), 3.00 - 3.14 (2 H, m ), 4.07 - 4.22 (2 H, m ), 4.15 (2 H, q, J=7.0Hz), 6.75 (1 H, d, J=8.4Hz), 6.82 (1 H, d, J=2.6Hz), 6.90 - 7.00 (3 H, m ), 7.53 (2 H, d, J=8.8Hz)

#### 【0526】

##### Reference Example 111

2-methyl-6,7,8,9-to[tetrahydroopirimido] [4 and 5-b] azepine-5-on (0.40 g) 36 hour heating and refluxing it did after adding the [2-amino-5-[4-(trifluoromethyl) phenoxy] benzoyl] piperidine-4-carboxylic acid ethyl (2.0 g), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (86 mg) including toluene (12.0 ml), 1-

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukomatogurafii], 1-[2-[(2-methyl-6,7,8,9-tetrahydroopirimido) [4 and 5-b] azepine-5-ylidene] amino]-5-[4-(trifluoromethyl) phenoxy]

チル(0.66g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(3H,t,J=7.0Hz), 1.61(2H,m), 1.86-2.05(3H,m), 2.24(1H,m), 2.45-2.78(4H,m), 2.53(3H,s), 2.95(1H,m), 3.40(2H,q,J=7.0Hz), 3.66-3.75(1H,m), 4.35(1H,m), 5.73(1H,m), 6.73(1H,d,J=8.0Hz), 7.03-7.11(4H,m), 7.10(2H,d,J=8.8Hz), 8.55(1H,br)

### 【0527】

#### 参考例 112

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、N-[3-(アミノフェノキシ)フェニル]アセトアミド(0.89g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(64mg)を加えて60時間加熱還流した。

反応液を室温に冷却後、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-[3-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(0.18g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97-2.10(2H,m), 2.15(3H,s), 2.53(3H,s), 2.65(2H,t,J=7.0Hz)3.37-3.47(2H,m), 5.62(1H,m), 6.44-6.47(1H,m), 6.54(1H,d,J=7.8Hz), 6.73-6.79(2H,m), 7.23-7.35(5H,m), 8.69(1H,s)

### 【0528】

#### 参考例 113

2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]安息香酸(5.1g)をアセトニトリル(102ml)に溶解し、N-(2-メキシエチル)-N-プロピルアミン(4.0g)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(6.5g)を加え室温にて3時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に1規定塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。

5%重層水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-アミノ-

benzoyl ] piperidine -4- carboxylic acid ethyl (0.66 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.24 (3 H, t, J=7.0Hz ), 1.61 (2 H, m ), 1.86 - 2.05 (3 H, m ), 2.24 (1 H, m ), 2.45 - 2.78(4 H, m ), 2.53 (3 H, s ), 2.95 (1 H, m ), 3.40 (2 H, q, J=7.0Hz ), 3.66 - 3.75 (1 H, m ), 4.35 (1 H, m ), 5.73 (1 H, m ), 6.73(1 H, d, J=8.0Hz ), 7.03 - 7.11 (4 H, m ), 7.10 (2 H, d, J=8.8Hz ), 8.55 (1 H, br)

### [0527]

#### Reference Example 112

2-methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 60 hour heating and refluxing it did after adding the N- [3 - (aminophenoxy ) phenyl ] acetamide (0.89 g ) including toluene (6.0 ml ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (64 mg ).

reaction mixture in room temperature after cooling, in reaction mixture was extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukomatogurafii ], N- [3 - [3 - [ (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amino ] phenoxy ] phenyl ] acetamide (0.18 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.97 - 2.10 (2 H, m ), 2.15 (3 H, s ), 2.53 (3 H, s ), 2.65 (2 H, t, J=7.0Hz ) 3.37 - 3.47 (2 H, m ), 5.62 (1 H, m ), 6.44 - 6.47 (1 H, m ), 6.54 (1 H, d, J=7.8Hz ), 6.73 - 6.79 (2 H, m ), 7.23 - 7.35 (5 H, m ), 8.69(1 H, s )

### [0528]

#### Reference Example 113

2-amino -5- it melted [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoic acid (5.1 g ) in acetonitrile (102 ml ), 3 hours itagitated with room temperature N- (2 -methoxyethyl ) -N- propyl amine after adding (4.0 g ), 1 -[3 - (dimethylamino ) propyl ] - 3 -ethyl carbodiimide acetate including (6.5 g ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including 1 normal hydrochloric acid .

With 5% aqueous sodium bicarbonate , saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with

N-(2-メトキシエチル)-N-プロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(2.4g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.83(3H,m), 1.55(2H,m), 3.22-3.43(2H,m), 3.32(3H,s), 3.59(4H,br), 4.22(2H,br), 6.88-6.99(3H,m), 7.52(2H,d,J=9.2Hz)

### 【0529】

#### 参考例 114

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、2-アミノ-N-(2-メトキシエチル)-N-プロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(0.89g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(64mg)を加えて60時間加熱還流した。

反応液を室温に冷却後、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メトキシメチル)-2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-N-プロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(0.17g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.78(3H,t,J=7.2Hz), 1.55(2H,m), 1.97-2.18(2H,m), 2.53(3H,s), 2.70(2H,t,J=7.2Hz), 3.21(3H,s), 3.31(2H,m), 3.34-3.50(4H,m), 5.65(1H,m), 6.69-6.78(1H,m), 6.99-7.11(4H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.63(1H,s)

### 【0530】

#### 参考例 115

2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]安息香酸(4.0g)をアセトニトリル(80ml)に溶解し、1-アセチルピペリジン(3.5g)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(5.7g)を加え室温にて3時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に1規定塩酸を加え、酢酸エチル/エーテルにて抽出した。

飽和重層水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-[(4-ア

[shirikagerukaramukomatogurafii], 2-amino-N-(2-methoxyethyl)-N-propyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]benzamide (2.4 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 0.83 (3 H, m), 1.55 (2 H, m), 3.22 - 3.43 (2 H, m), 3.32 (3 H, s), 3.59 (4 H, br), 4.22 (2 H, br), 6.88 - 6.99 (3 H, m), 7.52 (2 H, d, J=9.2Hz)

### 【0529】

#### Reference Example 114

2-methyl-6,7,8,9-to [tetorahidoropirimido] [4 and 5-b]azepine-5-on (0.20 g) 60 hour heating and refluxing it did after adding the[4-(trifluoromethyl)phenoxy]benzamide (0.89 g), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (64 mg) including toluene (6.0 ml), 2-amino-N-(2-methoxyethyl)-N-propyl-5-

reaction mixture in room temperature after cooling, in reaction mixture was extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukomatogurafii], N-(2-methoxymethyl)-2-[(2-methyl-6,7,8,9-[tetorahidoropirimido] [4 and 5-b]azepine-5-ylidene)amino]-N-propyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]benzamide (0.17 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 0.78 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.55 (2 H, m), 1.97 - 2.18 (2 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.70 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.21 (3 H, s), 3.31 (2 H, m), 3.34 - 3.50 (4 H, m), 5.65 (1 H, m), 6.69 - 6.78 (1 H, m), 6.99 - 7.11 (4 H, m), 7.59 (2 H, d, J=8.8Hz), 8.63 (1 H, s)

### 【0530】

#### Reference Example 115

2-amino-5-it melted [4-(trifluoromethyl)phenoxy]benzoic acid (4.0 g) in acetonitrile (80 ml), 3 hours it agitated with room temperature 1-acetyl piperidine after adding (3.5 g), 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethyl carbodiimide \*acetate including (5.7 g).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate/ether including 1 normal hydrochloric acid.

With saturated aqueous sodium bicarbonate, saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

セチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(1.8g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.12(3H,s), 3.48-3.64(8H,m), 4.32(2H,s), 6.77(1H,d,J=8.8Hz), 6.83(1H,d,J=2.8Hz), 6.93-6.99(3H,m), 7.54(2H,d,J=8.8Hz)

### 【0531】

#### 参考例 116

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、2-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.92g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて36時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.24g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-1.88(2H,m), 2.07(3H,s), 2.54(3H,s), 2.68(2H,m), 3.35-3.68(8H,m), 3.72-3.78(2H,m), 5.68(1H,m), 6.74(1H,dd,J=9.8,5.8Hz), 7.02-7.11(4H,m), 7.61(2H,d,J=5.8Hz), 8.56(1H,s)

### 【0532】

#### 参考例 117

2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]安息香酸(4.0g)をアセトニトリル(80ml)に溶解し、1-(エトキシカルボニルメチル)ピペラジン(4.6g)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(4.6g)を加え室温にて3時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチル/エーテルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、[4-[2-ア

[shirikagerukaramukomatogurafii], 2 - [ (4 -acetyl piperazine -1- yl ) carbonyl ] - 4 - [ 4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (1.8 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ;de 2.12 (3 H, s ), 3.48 - 3.64 (8 H, m ), 4.32 (2 H, s ), 6.77 (1 H, d, J=8.8Hz ), 6.83 (1 H, d, J=2.8Hz ), 6.93- 6.99 (3 H, m ), 7.54 (2 H, d, J=8.8Hz )

### 【0531】

#### Reference Example 116

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 36 hour heating and refluxing it did after adding the[4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (0.92 g ), including p-toluenesulfonic acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 2 - [ (4 -acetyl piperazine -1- yl ) carbonyl ] - 4 - .

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukomatogurafii], 2 - [ (4 -acetyl piperazine -1- yl ) carbonyl ] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) - 4 - [ 4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (0.24 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.83 - 1.88 (2 H, m ), 2.07 (3 H, s ), 2.54 (3 H, s ), 2.68 (2 H, m ), 3.35 - 3.68 (8 H, m ), 3.72 - 3.78 (2 H, m ), 5.68 (1 H, m ), 6.74 (1 H, dd, J=9.8, 5.8Hz ), 7.02 - 7.11 (4 H, m ), 7.61 (2 H, d, J=5.8Hz ), 8.56 (1 H, s )

### 【0532】

#### Reference Example 117

2-amino -5- it melted [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoic acid (4.0 g ) in acetonitrile (80 ml ), 3 hours itagitated with room temperature 1 - after adding (ethoxy carbonyl methyl ) piperazine (4.6 g ), 1 - [3 - (dimethylamino ) propyl ] - 3-ethyl carbodiimide \*acetate including (4.6 g ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate /ether including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with

ミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]酢酸エチル(3.2g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27(3H,t,J=7.2Hz), 2.59-2.64(2H,t,J=4.8Hz), 3.24(2H,s), 3.67(4H,m), 4.30(2H,br), 6.72-6.83(2H,m), 6.89-6.98(3H,m), 7.53(2H,d,J=8.4Hz)

### 【0533】

#### 参考例 118

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.40g)にトルエン(12.0ml)を加え、[4-[2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]酢酸エチル(2.0g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて48時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、[4-[2-[2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン]アミノ]-5-[4-[2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]酢酸エチル(0.37g)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.0Hz), 1.82-1.89(2H,m), 2.45-2.72(6H,m), 2.54(3H,m), 3.17(2H,s), 3.34-3.57(4H,m), 3.71-3.80(2H,m), 4.12(2H,q,J=7.0Hz), 5.66(1H,m), 6.71-6.75(1H,m), 7.00-7.11(4H,m), 7.60(2H,d,J=8.8Hz), 8.62(1H,s)]

### 【0534】

#### 参考例 119

2-アミノ-5-(4-ニトロフェノキシ)安息香酸(6.0g)をアセトニトリル(120ml)に溶解し、ピロリジン(3.4ml)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(8.5g)を加え室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、残渣に水を加え酢酸エチル/エーテルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(4-ニトロフェノキシ)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アニリン(1.4g)を得た。

[shirikagerukaramukomatogurafii], [4 - [2 -amino -5 - [4 -(trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoyl ] piperazine -1- yl ] ethylacetate (3.2 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.27 (3 H, t, J=7.2Hz ), 2.59 - 2.64 (2 H, t, J=4.8Hz ), 3.24 (2 H, s ), 3.67 (4 H, m ), 4.30 (2 H, br ), 6.72- 6.83 (2 H, m ), 6.89 - 6.98 (3 H, m ), 7.53 (2 H, d, J=8.4Hz )

### [0533]

#### Reference Example 118

2-methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.40 g ) 48 hour heating and refluxing it did after adding the[4 - [2 -amino -5 - [4 -(trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoyl ] piperazine -1- yl ] ethylacetate (2.0 g ) including toluene (12.0 ml ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

To remove solvent under vacuum , to refine residue which isacquired with [shirikagerukaramukomatogurafii], [4 - [2 - [ (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amino ] -5 - [4 - [2 -amino -5 - [4 -(trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoyl ] piperazine -1- yl ] ethylacetate (0.37 g ) was acquired. <sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.26 (3 H, t, J=7.0Hz ), 1.82 - 1.89 (2 H, m ), 2.45 - 2.72 (6 H, m ), 2.54 (3 H, m ), 3.17(2 H, s ), 3.34 - 3.57 (4 H, m ), 3.71 - 3.80 (2 H, m ), 4.12 (2 H, q, J=7.0Hz ), 5.66 (1 H, m ), 6.71 - 6.75 (1 H, m ), 7.00 - 7.11 (4 H, m ), 7.60 (2 H, d, J=8.8Hz ), 8.62 (1 H, s ) ]]

### [0534]

#### Reference Example 119

2-amino -5- it melted (4 -nitro phenoxy ) benzoic acid (6.0 g ) in acetonitrile (120 ml ), after adding the pyrrolidine (3.4 ml ), 2 hours it agitated with room temperature 1 - [3 - (dimethylamino ) propyl ] - 3 -ethyl carbodiimide \*acetate including (8.5 g ).

It removed solvent under vacuum , in residue it extracted with ethylacetate /ether including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukomatogurafii], 4 - (4 -nitro phenoxy ) -2 - (pyrrolidine -1 - ylcarbonyl ) aniline (1.4 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92(4H,m), 3.39-3.68(4H, m), 4.65(2H,br), 6.76(1H,d,J=8.4Hz), 6.90-6.99 (4H,m), 8.17(2H,d,J=9.2Hz)

### 【0535】

#### 参考例 120

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.47g)にトルエン(14ml)を加え、4-(4-ニトロフェノキシ)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アニリン(1.4g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(0.20g)を加えて 48 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-(1-ピロリジニルカルボニル)アニリン(0.15g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82-1.92(4H,m), 2.04-2.18 (2H,m), 2.54(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.0Hz), 3.37-3.55(6H,m), 3.71-3.78(1H,m), 5.61(1H,m), 6.8 0(1H,d,J=8.8Hz), 7.04-7.11(4H,m), 8.23(2H,d,J =9.6Hz), 8.54(1H,s)

### 【0536】

#### 参考例 121

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(5.2g)をテトラヒドロフラン/メタノール(208ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(1.34 g)を加えて、室温にて 1 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オールを得た。

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オール(3.6g)をトルエン(142ml)に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(3.6ml)、ジフェニルホスホリルアジド(5.1ml)を加えて、室温にて 12 時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.92 (4 H, m ), 3.39 - 3.68 (4 H, m ), 4.65 (2 H, br ), 6.76 (1 H, d, J=8.4Hz ), 6.90 - 6.99(4 H, m ), 8.17 (2 H, d, J=9.2Hz )

### [0535]

#### Reference Example 120

2-methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.47 g ) 48 hour heating and refluxing it did after adding the(pyrrolidine -1- ylcarbonyl ) aniline (1.4 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (0.20 g ) including toluene (14 ml ), 4 - (4 -nitro phenoxy ) - 2 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) - 4 - (4 -nitro phenoxy ) - 2 - (1 -pyrrolidinyl carbonyl ) aniline (0.15 g ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.82 - 1.92 (4 H, m ), 2.04 - 2.18 (2 H, m ), 2.54 (3 H, s ), 2.69 (2 H, t, J=7.0Hz ), 3.37 -3.55 (6 H, m ), 3.71 - 3.78 (1 H, m ), 5.61 (1 H, m ), 6.80 (1 H, d, J=8.8Hz ), 7.04 - 7.11 (4 H, m ), 8.23 (2 H, d, J=9.6Hz ), 8.54 (1 H, s )

### [0536]

#### Reference Example 121

2-methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (5.2 g ) in tetrahydrofuran /methanol (208 ml ), 1 hour itagitated with room temperature including sodium borohydride \* (1.34 g ).

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ol was acquired.

2 -methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ol (3.6 g ) in toluene (142 ml ), 12 hours itagitated with room temperature 1 and 8 -diazabicyclo [5.4 . 0] - 7 -undecene (3.6 ml ), including the diphenyl phosphoryl azide azido (5.1 ml ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、5-アジド-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン(2.1g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88-2.05(3H,m), 2.13-2.21(1H,m), 2.49(3H,s), 3.19-3.25(1H,m), 3.55-3.67(1H,m), 4.65-4.70(1H,m), 5.50(1H,br), 8.12(1H,s)

#### 【0537】

##### 参考例 122

5-アジド-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン(2.1g)をメタノール(42ml)に溶解し、窒素雰囲気下 10%パラジウム/カーボン(0.42g)を加えて、水素雰囲気下室温にて 12 時間攪拌した。

反応液をセライトろ過し、メタノールにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(1.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65-1.92(4H,m), 2.28(3H,s), 3.21-3.26(2H,m), 4.00-4.05(1H,m), 6.85(1H,m), 8.08(1H,s)

#### 【0538】

##### 参考例 123

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.15g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3.0ml)に溶解し、炭酸カリウム(163mg)、2-フルオロニトロベンゼン(106μl)を加え、80 deg Cにて 16 時間攪拌した。

室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-(2-ニトロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(191mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81-2.09(4H,m), 2.49(3H,

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 5 -azido -2- methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine (2.1 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub> );de 1.88 - 2.05 (3 H, m ), 2.13 - 2.21 (1 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.19 - 3.25 (1 H, m ), 3.55 - 3.67 (1 H, m ), 4.65 - 4.70 (1 H, m ), 5.50 (1 H, br ), 8.12 (1 H, s )

#### [0537]

##### Reference Example 122

5 -azido -2- methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetrahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine (2.1 g ) in methanol (42 ml ), 12 hours it agitated with room temperature under hydrogen atmosphere including 10% palladium /carbon (0.42 g ) under nitrogen atmosphere .

celite filtration it did reaction mixture , washed with methanol .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (1.0 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub> );de 1.65 - 1.92 (4 H, m ), 2.28 (3 H, s ), 3.21 - 3.26 (2 H, m ), 4.00 - 4.05 (1 H, m ), 6.85 (1 H, m ), 8.08 (1 H, s )

#### [0538]

##### Reference Example 123

2 -methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetrahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amino (0.15 g ) in N, N- dimethylformamide (3.0 ml ), 16 hours it agitated with 80 deg C potassium carbonate (163 mg ), 2 -fluoro nitrobenzene including (106;μl ).

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 -methyl -N- (2 -nitrophenyl ) -6, 7, 8 and 9 - [tetrahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amino (191 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub> );de 1.81 - 2.09 (4

m), 3.36-3.53(2H,m), 4.78-4.89(1H,m), 5.29(1H,m), 6.64-6.72(2H,m), 7.39(1H,m), 8.08(1H,s), 8.19(1H,dd,J=8.8,1.8Hz), 8.36(1H,d,J=7.0Hz)

## 【0539】

## 参考例 124

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(70mg)を 1-メチル-2-ピロリドン(2.1 ml)に溶解し、トリエチルアミン(82 μl)、2,4-ジフルオロニトロベンゼン(63mg)を加え、60 deg C にて 12 時間攪拌した。

室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-メチル-6,7,8,9-テトラピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(52mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.11(2H,m), 2.18-2.25(2H,m), 2.49(3H,m), 3.39-3.49(2H,m), 4.73-4.83(1H,m), 5.55(1H,m), 6.34-6.47(2H,m), 8.07(1H,s), 8.20-8.29(1H,m), 8.49-8.53(1H,m)

## 【0540】

## 参考例 125

N-[5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロフェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.38g)を 85%エタノール(11.4ml)に溶解し、塩化カルシウム(50mg)、還元鉄(0.20g)を加え、4 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過して酢酸エチルで洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(3-クロロフェノキシ)-N<sup>2</sup>-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(90mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88-2.21(4H,m), 2.47(3H,s), 3.26(2H,br), 3.40(2H,m), 3.99(1H,m), 4.57(1

H, m ), 2.49 (3 H, m ), 3.36 - 3.53 (2 H, m ), 4.78 - 4.89 (1 H, m ), 5.29 (1 H, m ), 6.64 - 6.72 (2 H, m ), 7.39 (1 H, m ), 8.08 (1 H, s ), 8.19 (1 H, dd, J=8.8, 1.8Hz ), 8.36 (1 H, d, J=7.0Hz )

## 【0539】

## Reference Example 124

2 -methyl -6, 7, 8, 9- 1 -methyl -2- pyrrolidone it melted [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (70 mg ) in (2.1 ml ), 12 hours itagitated with 60 deg C triethylamine (82;μl ), 2 and 4 -difluoro nitrobenzene including (63 mg ).

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- (5 -fluoro -2-nitrophenyl ) - 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrapirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (52 mg ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.94 - 2.11 (2 H, m ), 2.18 - 2.25 (2 H, m ), 2.49 (3 H, m ), 3.39 - 3.49 (2 H, m ), 4.73 - 4.83 (1 H, m ), 5.55 (1 H, m ), 6.34 - 6.47 (2 H, m ), 8.07 (1 H, s ), 8.20 - 8.29 (1 H, m ), 8.49- 8.53 (1 H, m )

## 【0540】

## Reference Example 125

N- [5 - (3 -chlorophenoxy ) - 2 -nitrophenyl ] - 2 -methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (0.38 g ) in 85% ethanol (11.4 ml ), 4 hours heating and refluxing it did calcium chloride (50 mg ), including reduced iron (0.20 g ).

After cooling, celite filtration doing in room temperature , you washed with the ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquiredit extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 4 - (3 -chlorophenoxy ) -N<sup>2</sup>- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) benzene -1, 2- diamine (90 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.88 - 2.21 (4 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.26 (2 H, br ), 3.40 (2 H, m ), 3.99 (1

H,m), 5.16(1H,m), 6.22(1H,d,J=2.6Hz), 6.33(1H,dd,J=8.2,2.6Hz), 6.74-6.80(1H,m), 6.85-7.00(2H,m), 7.17(1H,t,J=8.2Hz), 8.09(1H,s)

## 【0541】

## 参考例 126

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.30g)にトルエン(9.0ml)を加え、N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]-4-クロロベンズアミド(1.15g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(64mg)を加えて 24 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-クロロ-N-[3-[3-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]フェノキシ]フェニル]ベンズアミド(135mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97-2.11(2H,m), 2.53(3H,s), 2.66(2H,t,J=7.0Hz), 3.37-3.46(2H,m), 5.61(1H,m), 6.47-6.58(2H,m), 6.75-6.87(2H,m), 6.75-6.87(2H,m), 7.27-7.48(6H,m), 7.72-7.81(2H,m), 7.89(1H,s), 8.69(1H,s)

## 【0542】

## 参考例 127

エチル (5-アジド-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.27g)のエタノール溶液(5ml)に Pd/C(10%、30mg)を加えて系内を水素で置換し、室温で 12 時間攪拌した。

セライトを通じてろ過し、ろ液を濃縮してエチル (5-アミノ-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.24g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.28(3H,t,J=7.2Hz), 1.80-1.90(1H,m), 1.98-2.09(1H,m), 2.44(3H,s), 3.38-3.46(1H,m), 3.58-3.66(1H,m), 4.02(1H,t,J=4.8Hz), 4.21(2H,q,J=7.2Hz), 4.33(1H,d,J=17.7Hz), 4.43(1H,d,J=17.7Hz), 8.07(1H,s).

## 【0543】

## 参考例 128

H, m ), 4.57(1 H, m ), 5.16 (1 H, d, J=2.6Hz ), 6.33 (1 H, dd, J=8.2, 2.6Hz ), 6.74 - 6.80 (1 H, m ), 6.85 - 7.00 (2 H, m ), 7.17(1 H, t, J=8.2Hz ), 8.09 (1 H, s )

## 【0541】

## Reference Example 126

2 -methyl -6, 7, 8, 9- 24 hour heating and refluxing it did in [tetrahydrodopirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.30 g ) after adding the(1.15 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (64 mg ) including toluene (9.0 ml ), N- [3 - (3 -nitro phenoxy ) phenyl ] - 4-chlorobenzamide .

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 4 -chloro -N- [3 - [ 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydrodopirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amino ] phenoxy ] phenyl ] benzamide (135 mg ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.97 - 2.11 (2 H, m ), 2.53 (3 H, s ), 2.66 (2 H, t, J=7.0Hz ), 3.37 - 3.46 (2 H, m ), 5.61(1 H, m ), 6.47 - 6.58 (2 H, m ), 6.75 - 6.87 (2 H, m ), 6.75 - 6.87 (2 H, m ), 7.27 - 7.48 (6 H, m ), 7.72 - 7.81 (2 H, m ), 7.89 (1 H, s ), 8.69 (1 H, s )

## 【0542】

## Reference Example 127

In ethanol solution (5 ml ) of ethyl (5 -azido -2- methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetate (0.27 g ) it substituted inside of system with hydrogen including Pd /C (10%, and 30 mg ), 12 hours agitated with room temperature .

It filtered via celite , concentrated filtrate and it acquired the ethyl (5-amino -2- methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetate (0.24 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.28 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.80 - 1.90 (1 H, m ), 1.98 - 2.09 (1 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 3.38 -3.46 (1 H, m ), 3.58 - 3.66 (1 H, m ), 4.02 (1 H, t, J=4.8Hz ), 4.21 (2 H, q, J=7.2Hz ), 4.33 (1 H, d, J=17.7Hz ), 4.43 (1 H, d, J=17.7Hz ), 8.07 (1 H, s ).

## 【0543】

## Reference Example 128

エチル [5-アミノ-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセテート(0.24g)、3-フェノキシ安息香酸(0.32g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(0.29g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.29g)を加えて室温で 5 時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルのみ)に付し、濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで洗ってエチル [2-メチル-5-((3-フェノキシベンゾイル)アミノ)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセテート(0.36g)を無色結晶として得た。

mp. 162-163 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.29(3H,t,J=7.2Hz), 2.05-2.17(1H,m), 2.21-2.30(1H,m), 2.45(3H,s), 3.39-3.46(1H,m), 3.53-3.61(1H,m), 4.07(1H,d,J=17.7Hz), 4.20(2H,q,J=7.2Hz), 4.73(1H,d,J=17.7Hz), 5.25-5.30(1H,m), 6.47(1H,d,J=7.5Hz), 6.99-7.02(2H,m), 7.10-7.15(2H,m), 7.33-7.41(3H,m), 7.47-7.50(2H,m), 8.07(1H,s).

#### 【0544】

##### 参考例 129

エチル [2-メチル-5-(メチル(3-フェノキシベンゾイル)アミノ)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセテート(0.15g)のテトラヒドロフラン溶液(2ml)に 1N 水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え、70 deg C で 90 分攪拌した。

酢酸を加えて pH4 とし、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層に食塩を加えて飽和とし、テトラヒドロフランで 3 回抽出した。

有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣を酢酸エチルで洗って[2-メチル-5-(メチル(3-フェノキシベンゾイル)アミノ)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(72mg)を無色結晶として得た。

mp. 238-239 deg C(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz) δ 1.8-2.2(2H,m), 2.32(3H,brs), 2.69(3H,brs), 3.2-3.7(2H,m), 4.0-4.5(2H,m), 4.78(0.5H,brs), 5.62(0.5H,brs), 6.8-7.6(9H,m), 7.80(1H,brs).

ethyl (5 -amino -2- methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetate (0.24 g ), 3 -phenoxy benzoic acid (0.32 g ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate in N, N- dimethylformamide solution (5 ml ) of (0.29 g ) 5 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3-including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (0.29 g ).

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with thrice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (Only basic , ethylacetate ), concentrated, washed residue with the isopropyl ether and it acquired ethyl [2 -methyl -5- (3 -phenoxy benzoyl ) amino ) -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetate (0.36 g ) as colorless crystal .

mp.162-163deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.29 (3 H, t, J=7.2Hz ), 2.05 - 2.17 (1 H, m ), 2.21 - 2.30 (1 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.39 -3.46 (1 H, m ), 3.53 - 3.61 (1 H, m ), 4.07 (1 H, d, J=17.7Hz ), 4.20 (2 H, q, J=7.2Hz ), 4.73 (1 H, d, J=17.7Hz ), 5.25 - 5.30 (1 H, m ), 6.47 (1 H, d, J=7.5Hz ), 6.99 - 7.02 (2 H, m ), 7.10 - 7.15 (2 H, m ), 7.33 - 7.41 (3 H, m ), 7.47 - 7.50(2 H, m ), 8.07 (1 H, s ).

#### [0544]

##### Reference Example 129

In tetrahydrofuran solution (2 ml ) of ethyl [2 -methyl -5- (methyl (3 -phenoxy benzoyl ) amino ) -6 and 7 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetate (0.15 g ) 90 minutes it agitated with70 deg C including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (2 ml ).

It made pH 4 including acetic acid , separating it did including thewater and ethylacetate .

It made saturated in water layer including salt , thrice extracted with tetrahydrofuran .

It adjusted organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with ethylacetate and it acquired the[2 -methyl -5- (methyl (3 -phenoxy benzoyl ) amino ) -6 and 7 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (72 mg ) as colorless crystal .

mp.238-239deg C (Disassembly)

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>, 300MHz );de 1.8 - 2.2 (2 H, m ), 2.32 (3 H, brs ), 2.69 (3 H, brs ), 3.2 - 3.7 (2 H, m ), 4.0 - 4.5(2 H, m ), 4.78 (0.5 H, brs ), 5.62 (0.5 H, brs ), 6.8 - 7.6 (9 H, m ), 7.80 (1 H, brs ).

## 【0545】

## 参考例 130

チオモルホリン(15g)をトリエチルアミン(120ml)に溶かし、クロロアセトニトリル(11g)を加え、2時間還流した。

放冷後ジエチルエーテル(150ml)を加え、沈殿物をろ去した。

ろ液の溶媒を留去し、得られた無色結晶(12g)を酢酸エチル-ヘキサンで洗った。

結晶(12g)をジエチルエーテル(120ml)に溶かし、アルゴン雰囲気下水素化リチウムアルミニウム(4.2g)のジエチルエーテル(80ml)懸濁液中に氷冷下滴下した。

一晩還流後、水(4.2ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液(4.2ml)、水(12.6ml)を加え攪拌した。

無水硫酸マグネシウムを加え、セライトろ過した。

ろ液の溶媒を留去し、2-チオモルホリノエチルアミン(2g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.43 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.45-2.79 (10H, m).

## 【0546】

## 参考例 131

2-チオモルホリノエチルアミン(1.5g)、トリエチルアミン(1.2ml)を THF(30ml)に溶かし、二炭酸ジ-t-ブチル(0.82g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒酢酸エチル)を用いて精製し、無色オイル(0.94g)を得た。

得られたオイル(0.94g)、メタンスルホン酸(0.3ml)をジクロロメタン(25ml)に溶かし、m-クロロ過安息香酸(1.4g)のジクロロメタン(12ml)溶液を氷冷下滴下した。

氷冷にて1時間攪拌後、m-クロロ過安息香酸(0.36g)のジクロロメタン(5ml)溶液を追加し、さらに1時間攪拌した。

チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、濃縮した。

## [0545]

## Reference Example 130

It melted thiomorpholine (15 g ) in triethylamine (120 ml ), 2 hours reflux it did including the chloro acetonitrile (11 g ).

After cooling including diethyl ether (150 ml ), precipitate removal by filtration was done.

solvent of filtrate was removed, colorless crystal (12 g ) which is acquired was washed with ethylacetate -hexane .

It melted crystal (12 g ) in diethyl ether (120 ml ), under ice cooling dripped in diethyl ether (80 ml ) suspension of argon atmosphere sewage element conversion lithium aluminum trihydrocyanide (4.2 g ).

It agitated after overnight reflux , water (4.2 ml ), 15% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (4.2 ml ), including the water (12.6 ml ).

Including anhydrous magnesium sulfate , celite filtration it did.

It removed solvent of filtrate , 2 -thiomorpholino ethylamine it acquired (2 g ) as the colorless oil .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 2.43 (2 H, t, J=6.0Hz ), 2.45 - 2.79 (10 H, m ).

## [0546]

## Reference Example 131

2 -thiomorpholino ethylamine (1.5 g ), it melted triethylamine (1.2 ml ) in THF (30 ml ), overnight it agitated with room temperature including carbon dioxide di-t-butyl (0.82 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent ethylacetate ), colorless oil (0.94 g ) was acquired.

oil which it acquires (0.94 g ), methane sulfonic acid (0.3 ml ) was melted in dichloromethane (25 ml ), dichloromethane (12 ml ) solution of m-chloro perbenzoic acid (1.4 g ) under ice cooling was dripped.

1 hour agitation later, it added dichloromethane (5 ml ) solution of m-chloro perbenzoic acid (0.36 g ) with ice cooling , furthermore 1 hour agitated.

Including sodium thiosulfate aqueous solution , it concentrated

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)を用いて精製し、無色結晶(0.43g)を得た。

得られた結晶(0.43g)を酢酸エチル(25ml)に溶かし、4N 塩酸酢酸エチル溶液(3ml)を加え、80 deg C、10 分間加熱した。

ヘキサンを加え、析出した無色沈殿物(0.37g)をろ取、粗 2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチルアミンニ塩酸塩として次の反応に用いた。

#### 【0547】

##### 参考例 132

2,4-ジアミノフェノール(5.0g), 4-プロピル安息香酸(4.2g)とポリリン酸(100g)の混合物を 160 deg C で 2 時間攪拌した。

反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を 1N 水酸化ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下濃縮し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、5-アミノ-2-(4-プロピルフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール(5.1g)を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 0.97(3H,t,J=6.9Hz), 1.63-1.77(2H,m), 2.66(2H,t,J=8.1Hz), 3.71(2H,bs), 6.69(1H,dd,J=2.1Hz,8.4Hz), 7.04(1H,d,J=2.1Hz), 7.29-7.37(3H,m), 8.09-8.16(2H,m).

#### 【0548】

##### 参考例 133

2-ヒドロキシ-5-ニトロベンジルブロミド(5.0g), トリフェニルホスфин(5.1g)とトルエン(50ml)の混合物を 12 時間加熱還流した。

析出した結晶をろ取し、トルエンで洗い結晶を得た。

得られた結晶(5.0g)と 4-ブロモ安息香酸クロリド(4.4g)トリエチルアミン(6.2ml)、トルエン(50ml)の混合物を 2 時間加熱還流した。

concentrated.

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate ), colorless crystal (0.43 g ) wasacquired.

It melted crystal (0.43 g ) which it acquires in ethylacetate (25 ml ), 80 deg C, 10 min itheated including 4 Nhydrochloric acid ethylacetate solution (3 ml ).

Including hexane , it filtered colorless precipitate (0.37 g ) which was precipitated,it used for following reaction 2 - as (1 and 1 -dioxide thiomorpholino ) ethylamine dihydrochloride roughly.

#### [0547]

##### Reference Example 132

2 and 4 -diamino phenol (5.0 g ), 4 -propyl benzoic acid (4.2 g ) with mixture of polyphosphoric acid (100 g ) 2 hours was agitated with 160 deg C.

reaction mixture in addition to ice water , it extracted with ethylacetate .

1 Nsodium hydroxide water , water, you washed organic layer with saturated saline , dried with the magnesium sulfate .

Under vacuum it concentrated, recrystallization it did crystal which isacquired from ethylacetate -hexane , 5 -amino -2- (4 -propyl phenyl ) - 1 and 3 -benzoxazole it acquired the(5.1 g ) as crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 0.97 (3 H, t, J=6.9Hz ), 1.63 - 1.77 (2 H, m ), 2.66 (2 H, t, J=8.1Hz ), 3.71 (2 H, bs ), 6.69 (1 H, dd, J=2.1Hz , 8.4Hz ), 7.04 (1 H, d, J=2.1Hz ), 7.29 - 7.37 (3 H, m ), 8.09 - 8.16 (2 H, m ).

#### [0548]

##### Reference Example 133

2 -hydroxy -5-nitrobenzyl bromide (5.0 g ), [torifeniruhosfin ] (5.1 g ) with mixture of toluene (50 ml ) was done 12 hour heating and refluxing .

It filtered crystal which it precipitated, washed with toluene andacquired crystal .

crystal which it acquires (5.0 g ) with 4 -bromo benzoic acid chloride (4.4 g ) triethylamine (6.2 ml ), the mixture of toluene (50 ml ) 2 hours heating and refluxing was done.

冷却後、反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下溶媒を留去し、結晶として 2-(4-ブロモフェニル)-5-ニトロベンゾフラン(3.6g)を得た。

2-(4-ブロモフェニル)-5-ニトロベンゾフラン(3.6 g)、塩化スズ・2 水和物(12.8g)エタノール(50ml)の混合物を 70 deg C で 30 分攪拌し、30 分間還流した。

冷却後、減圧下エタノールを留去し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下濃縮し、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)に付し、5-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)ベンゾフラン(0.2g)を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 3.3(2H,br), 6.68(1 H,dd,J=2.1Hz,8.4Hz), 6.82-6.88(2H,m), 7.23-7.31(1H,s), 7.51-7.57(2H,m), 7.64—7.75(2H,m).

#### 【0549】

参考例 134

4-ヒドロキシ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボン酸エチル(5.0g)とトリエチルアミン(8.1ml)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(50ml)に p-トルエンスルホニルクロリド(4.7g)を加え、室温で 30 分攪拌した。

N-メチル-β-アラニンエチルエステル(5.3g)を加え、室温で 12 時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)に付し、油状物(4.5g)を得た。

これをエタノール(10ml)に溶かし、水素化ナトリウム(油性、60%、0.56g)、エタノール(20ml)から調整したナトリウムエトキシド溶液に 0 deg C で滴下し、室温で 30 分、60 deg C で 1.5 時間攪拌した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

After cooling, you washed reaction mixture with water, and saturated saline dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, 2 - ( 4 -bromophenyl ) - 5 -nitro benzofuran (3.6 g ) was acquired as crystal .

2 - ( 4 -bromophenyl ) - 5 -nitro benzofuran (3.6 g ), 30 minutes it agitated mixture of tin chloride \*dihydrate (12.8 g ) ethanol (50 ml ) with 70 deg C, 30 min reflux did.

It removed ethanol after cooling, and under vacuum extracted with ethylacetate .

sodium bicarbonate water , water, you washed organic layer with saturated saline , dried with the magnesium sulfate .

Under vacuum it concentrated, residue attached 5 -amino -2- it acquired on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate -hexane ), (4 -bromophenyl ) benzofuran (0.2 g ) as crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 3.3 (2 H, br ), 6.68 (1 H, dd, J=2.1Hz , 8.4Hz ), 6.82 - 6.88 (2 H, m ), 7.23 - 7.31 (1 H, s ), 7.51 - 7.57 (2 H, m ), 7.64 - 7.75 (2 H, m ).

#### [0549]

Reference Example 134

4 -hydroxy -2- methylthio pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (5.0 g ) with in N, N- dimethylformamide solution (50 ml ) of triethylamine (8.1 ml ) 30 minutes itagitated with room temperature including p- toluene sulfonyl chloride (4.7 g ).

N- methyl -;be -alanine ethyl ester including (5.3 g ), 12 hours it agitated with the room temperature .

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with thrice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It removed solvent under vacuum , residue attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate -hexane ),acquired oil (4.5 g ).

It melted this in ethanol (10 ml ), sodium hydride (oily , 60%, 0.56g ), it dripped to sodium ethoxide solution which was adjusted from ethanol (20 ml ) with 0 deg C, with room temperature 30minutes, 1.5 hours agitated with 60 deg C.

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

thrice it extracted with ethylacetate , gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

濃縮し、残渣に6N 塩酸水溶液(50ml)を加えて30分間加熱還流した。

減圧下濃縮し、炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下濃縮し、8-メチル-2-メチルチオ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(1.6g)を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 2.55(3H,s), 2.72(2H,t,J=7.4Hz), 3.24(3H,s), 3.61(2H,t,J=7.4Hz), 8.58(1H,s).

#### 【0550】

##### 参考例 135

8-(6-ヒドロキシヘキシル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.82g、10.7mmol)をジクロロメタン(50ml)に溶解させ、デスマーチン試薬(5.00g)を加えた。

混合物を室温で1時間攪拌した。

反応混合物にジクロロメタン(100ml)及び0.2Mチオ硫酸ナトリウム水溶液(75ml)を加えた。

分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣に酢酸エチル:ヘキサン=1:1を加え、不溶物を取り除いた。

濾液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製した。

さらに酢酸エチル:ヘキサン=1:1で不溶物を再除去し、濾液を減圧下、濃縮し、6-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ヘキサナール(1.94g)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39(2H,quintet,J=7.7Hz), 1.62-1.77(4H,m), 2.48(2H,td,J=7.2,1.4Hz), 2.54(3H,s), 2.70(2H,t,J=7.1Hz), 3.61(2H,t,J=7.2Hz), 3.72(2H,t,J=7.4Hz), 8.70(1H,s), 9.79(1H,s).

#### 【0551】

##### 参考例 136

6-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ヘキサナール(1.93g、7.39mmol)を1,2-ジクロロエタン(40ml)に溶解させ、1-Boc-ピペラジン(1.51g)を加えた。

It concentrated, 30 min heating and refluxing it did in residue including 6 N hydrochloric acid solution (50 ml ).

Under vacuum it concentrated, it extracted with ethylacetate including sodium hydrogen carbonate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Under vacuum it concentrated, 8 -methyl -2- methylthio -7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (1.6 g ) as crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);de 2.55 (3 H, s ), 2.72 (2 H, t, J=7.4Hz ), 3.24 (3 H, s ), 3.61 (2 H, t, J=7.4Hz ), 8.58 (1 H, s ).

#### [0550]

##### Reference Example 135

8 -(6 -hydroxy hexyl ) -2 -methyl -7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on melting (2.82 g, 10.7mmol ) in dichloromethane (50 ml ), it added Dess-Martin reagent (5.00 g ).

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

dichloromethane (100 ml ) and 0.2 Msodium thiosulfate aqueous solution (75 ml ) were added to reaction mixture .

separating it did, dried organic layer with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , insoluble matter was removed to the residue including ethylacetate :hexane =1:1.

filtrate was concentrated under vacuum , residue was refined with[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ).

Furthermore it re-removed insoluble matter with ethylacetate :hexane =1:1, under vacuum ,concentrated filtrate , 6 - it acquired (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) hexanal (1.94 g ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.39 (2 H, quintet, J=7.7Hz ), 1.62 - 1.77 (4 H, m ), 2.48 (2 H, td, J=7.2, 1.4Hz ), 2.54 (3 H, s ), 2.70 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.61(2 H, t, J=7.2Hz ), 3.72 (2 H, t, J=7.4Hz ), 8.70 (1 H, s ), 9.79 (1 H, s ).

#### [0551]

##### Reference Example 136

6 - 1 and 2 -dichloroethane melting (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) hexanal (1.93 g, 7.39mmol ) in (40 ml ), 1 -Boc-piperazine itadded (1.51 g ).

トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(3.13g)及び酢酸(0.40ml)を加えた。

混合物を室温で1時間攪拌した。

アセトン(10ml)を加え、室温で10分間攪拌した。

ジクロロメタン(200ml)を加えた。

混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液(75ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、4-[6-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(2.31g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36-1.38(4H,m), 1.46(9H,s), 1.51(2H,br), 1.64(2H,quintet,J=7.2Hz), 2.33(2H,t,J=8.1Hz), 2.37(4H,t,J=4.7Hz), 2.53(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.1Hz), 3.43(4H,t,J=5.0Hz), 3.60(2H,t,J=7.1Hz), 3.71(2H,t,J=7.2Hz), 8.69(1H,s).

#### 【0552】

##### 参考例 137

4-[6-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(2.30g, 5.33mmol), 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(3.51g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.10g)をトルエン(55ml)に混合させた。

混合物を125 deg Cで28時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(300ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル:メタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1、酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、4-[6-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.14g)をアモルファスとして得た。

triacetoxy hydro sodium borate (3.13 g) and acetic acid (0.40 ml) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature.

Including acetone (10 ml), 10 min it agitated with room temperature.

dichloromethane (200 ml) was added.

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (75 ml) and was washed with saturated saline (75 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](ethylacetate \*ethylacetate:methanol=85:15), 4-[6-(2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl)hexyl]-1-piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (2.31 g) as oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.36 - 1.38 (4 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.51 (2 H, br), 1.64 (2 H, quintet, J=7.2Hz), 2.33 (2 H, t, J=8.1Hz), 2.37(4 H, t, J=4.7Hz), 2.53 (3 H, s), 2.69 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.43 (4 H, t, J=5.0Hz), 3.60 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.71 (2 H, t, J=7.2Hz), 8.69 (1 H, s).

#### [0552]

##### Reference Example 137

4-[6-(2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl)hexyl]-1-piperazine carboxylic acid t-butyl (2.30 g, 5.33mmol), 3-(3-chlorophenoxy)aniline (3.51 g) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.10 g) was mixedto toluene (55 ml).

mixture 28 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (300 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml), thewater (50 ml) and you washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=3:1 \*ethylacetate:methanol=20:1\*10:1\*ethylacetate:ethanol:triethylamine=100:10:1, ethylacetate \*ethylacetate:methanol=4:1), 4-[6-[5-[[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]imino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]hexyl]-1-piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (1.14 g) as amorphous.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34-1.36(4H,m), 1.46(9H,s), 1.48-1.65(4H,m), 2.33(2H,t,J=7.7Hz), 2.37(4H,t,J=4.8Hz), 2.54(3H,s), 2.63(2H,t,J=6.8Hz), 3.38(2H,t,J=6.8Hz), 3.43(4H,t,J=5.0Hz), 3.67(2H,t,J=7.5Hz), 6.47(1H,t,J=2.0Hz), 6.59(1H,ddd,J=7.7,1.9,1.0Hz), 6.76(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.9Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.3,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.07(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.0Hz), 7.25(1H,t,J=8.0Hz), 7.31(1H,t,J=8.1Hz), 8.85(1H,s).

### 【0553】

#### 参考例 138

4-ヒドロキシ-2-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(9.8g)を N,N-ジメチルホルムアミド(40ml)に懸濁、トリエチルアミン(14ml)を加え溶解した。

反応液を氷冷下に攪拌、p-トルエンスホニルクロリド(10g)を加えた後、2時間攪拌した。

ついで、4-(メチルアミノ)酪酸ジナトリウム塩(12g)を加え、室温下に3時間攪拌した。

反応液を濃縮、少量の水に溶解、酢酸でpHを5付近とし、析出した結晶をろ取、乾燥して、4-[(3-カルボキシプロピル)メチルアミノ]-2-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(4.5g)を無色結晶として得た。

#### 分析値 C13H19N3O4 として

analysis value C13H19N3O4 doing

Calcd. : C, 55.50 ;H, 6.81 ;N

14.94.

Calcd.:C, 55.50;H, 6.81;N

14.94 .

Found : C, 55.37 ;H, 6.89 ;N,

15.17.

Found:C, 55.37;H, 6.89;N,

15.17 .

0-2.10(2H, m), 2.41(2H, t, J=7.2Hz), 2.50(3H, s), 2.94(3H, s), 3.77(2H, t, J=6.7Hz), 4.33(2H,q, J=7.0Hz), 8.54(1H, s).

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.34 - 1.36 (4 H, m ), 1.46 (9 H, s ), 1.48 - 1.65 (4 H, m ), 2.33 (2 H, t, J=7.7Hz ), 2.37(4 H, t, J=4.8Hz ), 2.54 (3 H, s ), 2.63 (2 H, t, J=6.8Hz ), 3.38 (2 H, t, J=6.8Hz ), 3.43 (4 H, t, J=5.0Hz ), 3.67 (2 H, t, J=7.5Hz ), 6.47 (1 H, t, J=2.0Hz ), 6.59 (1 H, ddd, J=7.7, 1.9, 1.0Hz ), 6.76 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.9Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.07 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.0Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.31 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.85 (1 H, s ).

### [0553]

#### Reference Example 138

4 -hydroxy -2- ethyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl ester (9.8 g ) was melted in N, N- dimethylformamide (40 ml ) including suspension , triethylamine (14 ml ).

reaction mixture was agitated after adding agitation and p-[toruensuhonirukurorido ] (10 g ) to under ice cooling , 2 hours .

Next, 3 hours it agitated under room temperature 4 - including (methylamino ) butanoic acid disodium salt (12 g ).

Concentrating reaction mixture , melting in water of trace ,designating pH as 5 vicinity with acetic acid , filtering and drying crystal which was precipitated, 4 - [ (3 -carboxy propyl ) methylamino ] - 2 -ethyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl ester it acquired (4.5 g ) as colorless crystal .

### 【0554】

#### 参考例 139

4-[(3-カルボキシプロピル)メチルアミノ]-2-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(2.95g)を N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解、炭酸カリウム(1.51g)及びよう化エチル(1.76g)を加

0 - 2.10 (2 H, m ), 2.41 (2 H, t, J=7.2Hz ), 2.50 (3 H, s ), 2.94 (3 H, s ), 3.77 (2 H, t, J=6.7Hz ), 4.33 (2 H, q, J=7.0Hz ), 8.54 (1 H, s ).

### [0554]

#### Reference Example 139

4 - [ (3 -carboxy propyl ) methylamino ] - 2 -ethyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl ester it melted (2.95 g ) in N, N- dimethylformamide (30 ml ), 14 hours itagitated under room temperature potassium carbonate (1.51 g ) and including ethyl

え、室温下に 14 時間攪拌した。

N,N-ジメチルホルムアミドを減圧下に留去した後、氷水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮して 4-[3-エトキシカルボニルプロピル)メチルアミノ]-2-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(2.91g)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.37(3H, t, J=7.2Hz), 1.85-2.08(2H, m), 2.35(2H, t, J=7.3Hz), 2.51(3H, s), 2.92(3H, s), 3.72(2H, t, J=6.9Hz), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 4.33(2H, q, J=7.2Hz), 8.54(1H, s).

#### [0555]

##### 参考例 140

4-[3-エトキシカルボニルプロピル)メチルアミノ]-2-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(3.23g)を N,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解、tert-ブトキシカリウム(1.35g)を加え、105 deg C に保ち 30 分加熱攪拌した。

酢酸(0.5ml)を加えた後、減圧下に濃縮、氷水及び酢酸エチルを加え抽出、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)精製して、2-エチル-9-メチル-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-6-カルボン酸エチルエステル(1.05g)を無色油状物として得た。

得られた 2-エチル-9-メチル-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-6-カルボン酸エチルエステル(0.68g)を 3N-塩酸(6ml)に溶解、100 deg C に保ち 3 時間加熱攪拌した。

反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮して、2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.46g)を無色結晶として得た。

元素分析値 C10H13N3O として

elemental analysis values C10H13N3O doing

iodide (1.76 g ).

After removing N, N- dimethylformamide under vacuum , it extracted with ethylacetate including ice water , sequential washed organic layer with water, and saturated saline dried with sodium sulfate .

Under vacuum , concentrating, 4 - [ (3 -ethoxy carbonyl propyl ) methylamino ] - 2 -ethyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl ester it acquired (2.91 g )as pale yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.25 (3 H, t, J=7.0Hz ), 1.37 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.85 - 2.08 (2 H, m ), 2.35 (2 H, t, J=7.3Hz ), 2.51 (3 H, s ), 2.92(3 H, s ), 3.72 (2 H, t, J=6.9Hz ), 4.12 (2 H, q, J=7.0Hz ), 4.33 (2 H, q, J=7.2Hz ), 8.54 (1 H, s ).

#### [0555]

##### Reference Example 140

4 - [ (3 -ethoxy carbonyl propyl ) methylamino ] - 2 -ethyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl ester it melted (3.23 g ) in N, N- dimethylformamide (15 ml ), it maintained at 105 deg C including t- buxy potassium (1.35 g ), 30 minute heat and stir did.

After adding acetic acid (0.5 ml ), under vacuum extraction and organic layer sequential you washed with water and saturated saline includingconcentration, ice water and ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, (hexane :ethylacetate =1:2 ) refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 -ethyl -9-methyl -5-oxo -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -6-carboxylic acid ethyl ester (1.05 g ) as colorless oil .

2 -ethyl -9-methyl -5-oxo -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- where it acquires it melted [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -6-carboxylic acid ethyl ester (0.68 g ) in 3 N- hydrochloric acid (6 ml ),maintained at 100 deg C and 3 hours heat and stir did.

reaction mixture after making alkalinity with saturated sodium bicarbonate \* water, wasextracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , concentrating, 2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8, 9- it acquired [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.46 g ) as colorless crystal .

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| Calcd. : C, 62.81 ;H, 6.85 ;N | 21.97. |
| Calcd.:C, 62.81;H, 6.85;N     | 21.97. |
| Found : C, 62.78 ;H, 6.92 ;N, | 21.97. |
| Found:C, 62.78;H, 6.92;N,     | 21.97. |

3-2.42(2H, m), 2.75(2H, t, J=7.3Hz), 2.83(2H, q, J=7.5Hz), 3.34(3H, s), 8.62(1H, s).

### 【0556】

#### 参考例 141

4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(9.11g)をアセトニトリル(100ml)に懸濁、トリエチルアミン(10.5ml)を加え溶解した。

反応液を氷冷下に攪拌、メタンスホニルクロリド(4.3ml)を滴下した後、30 分攪拌した。

ついで、4-(メチルアミノ)酪酸塩酸塩(7.68g)を水(50ml)及びトリエチルアミン(17.5ml)に溶解した溶液を滴下、室温下に1時間攪拌した。

反応液を濃縮、少量の水に溶解、酢酸でpHを5付近とし、析出した結晶をろ取、乾燥して、4-[3-カルボキシプロピル]メチルアミノ]-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(10.8g)を無色結晶として得た。

3 - 2.42 ( 2 H, m ), 2.75 ( 2 H, t, J=7.3Hz ), 2.83 ( 2 H, q, J=7.5Hz ), 3.34 ( 3 H, s ) , 8.62 ( 1 H, s ).

### [0556]

#### Reference Example 141

4 -hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl ester (9.11 g ) was melted in acetonitrile (100 ml ) including suspension , triethylamine (10.5 ml ).

reaction mixture was agitated after dripping agitation and [metansuhonirukurorido ] (4.3 ml ) in the under ice cooling , 30 minutes.

Next, 4 - (methylamino ) butanoic acid acetate (7.68 g ) water (50 ml ) and it dripped solution whichis melted in triethylamine (17.5 ml ), 1 hour agitated under room temperature .

Concentrating reaction mixture , melting in water of trace ,designating pH as 5 vicinity with acetic acid , filtering and drying crystal which was precipitated, 4 - [ (3 -carboxy propyl ) methylamino ] - 2 -methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl it acquired (10.8 g )as colorless crystal .

|                                            |        |
|--------------------------------------------|--------|
| 元素分析値 C13H19N3O4 として                       |        |
| elemental analysis values C13H19N3O4 doing |        |
| Calcd. : C, 55.50 ;H, 6.81 ;N              | 14.94. |
| Calcd.:C, 55.50;H, 6.81;N                  | 14.94. |
| Found : C, 55.37 ;H, 6.89 ;N,              | 15.17. |
| Found:C, 55.37;H, 6.89;N,                  | 15.17. |

0-2.10(2H, m), 2.41(2H, t, J=7.2Hz), 2.50(3H, s), 2.94(3H, s), 3.77(2H, t, J=6.7Hz), 4.33(2H,q, J=7.0Hz), 8.54(1H, s).

0 - 2.10 ( 2 H, m ), 2.41 ( 2 H, t, J=7.2Hz ), 2.50 ( 3 H, s ), 2.94 ( 3 H, s ), 3.77 ( 2 H, t, J=6.7Hz ), 4.33 ( 2 H, q, J=7.0Hz ), 8.54 ( 1 H, s ).

### 【0557】

#### 参考例 142

4-[ (3 -カルボキシプロピル ) methylamino ] - 2 -methylピリミジン-5-カルボン酸エチル(10g)を N,N-ジメ

### [0557]

#### Reference Example 142

4 - [ (3 -carboxy propyl ) methylamino ] - 2 -methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl it melted (10 g ) in N, N-

チルホルムアミド(50ml)に溶解、炭酸カリウム(5.53g)及びよう化工チル(6.1g)を加え、室温下に14時間攪拌した。

N,N-ジメチルホルムアミドを減圧下に留去した後、氷水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮して4-[3-エトキシカルボニルプロピル]メチルアミノ]-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(10.55g)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.37(3H, t, J=7.2Hz), 1.85-2.08(2H, m), 2.35(2H, t, J=7.3Hz), 2.51(3H, s), 2.92(3H, s), 3.72(2H, t, J=6.9Hz), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 4.33(2H, q, J=7.2Hz), 8.54(1H, s).

#### [0558]

##### 参考例 143

4-[3-エトキシカルボニルプロピル]メチルアミノ]-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(10.55g)をN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解、tert-ブトキシカリウム(1.35g)を加え、105deg Cに保ち30分加熱攪拌した。

酢酸(0.5ml)を加えた後、減圧下に濃縮、氷水及び酢酸エチルを加え抽出、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)精製して、無色油状物(1.58g)を得た。

得られた全量を3N-塩酸(6ml)に溶解、102deg Cに保ち1時間加熱攪拌した。

反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)精製、ヘキサンより結晶化して、2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.94g)を無色結晶として得た。

元素分析値C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>Oとして

Calcd. : C, 62.81; H, 6.85; N, 21.97.

dimethylformamide (50 ml ), 14 hours itagitated under room temperature potassium carbonate (5.53 g ) and including ethyl iodide (6.1 g ).

After removing N, N- dimethylformamide under vacuum , it extracted with ethylacetate including ice water , sequential washed organic layer with water, and saturated saline dried with sodium sulfate .

Under vacuum , concentrating, 4 - [ (3 -ethoxy carbonyl propyl ) methylamino ] - 2 -methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl it acquired (10.55 g )as pale yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.25 (3 H, t, J=7.0Hz ), 1.37 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.85 - 2.08 (2 H, m ), 2.35 (2 H, t, J=7.3Hz ), 2.51 (3 H, s ), 2.92(3 H, s ), 3.72 (2 H, t, J=6.9Hz ), 4.12 (2 H, q, J=7.0Hz ), 4.33 (2 H, q, J=7.2Hz ), 8.54 (1 H, s ).

#### [0558]

##### Reference Example 143

4 - [ (3 -ethoxy carbonyl propyl ) methylamino ] - 2 -methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl it melted (10.55 g ) in N, N- dimethylformamide (15 ml ), it maintained at 105 deg C including t- buoxy potassium (1.35 g ), 30 minute heat and stir did.

After adding acetic acid (0.5 ml ), under vacuum extraction and organic layer sequential you washed with water and saturated saline includingconcentration, ice water and ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, (hexane :ethylacetate =1:2 ) refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ], acquired colorless oil (1.58 g ).

It melted total amount which it acquires in 3 N- hydrochloric acid (6 ml ), maintained at 102 deg C and 1 hour heat and stir did.

reaction mixture after making alkalinity with saturated sodium bicarbonate \* water, wasextracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , concentrating, and residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] from (hexane :ethylacetate =1:2 ) refiningand hexane crystallization 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- it acquired [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.94 g )as colorless crystal .

elemental analysis values  
C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O doing  
Calcd.:C, 62.81;H, 6.85;N, 21.97.

Found : C, 62.78 ;H, 6.92 ;N, 21.97.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.20-2.40(2H, m), 2.56(3H, s), 2.75(2H, t, J=7.5Hz), 3.33(3 H, s), 3.39(2H, t, J=7.5Hz), 8.59(1H, s).

### 【0559】

#### 参考例 144

エチル 1-ピペラジンカルボキシレート(7.91g)をテトラヒドロフラン(150ml)に溶解、トリエチルアミン(8.4ml)を加えた後、m-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(11.3g)を加え、室温下に1時間攪拌した。

反応液に水を加え、析出した結晶をろ取、乾燥して、4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル(16.81g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 3.07(4H, t, J=5.0Hz), 3.60(4H, t, J=5.0Hz), 4.10(2H, q, J=7.1Hz), 7.79(1H, t, J=7.9Hz), 8.04-8.14(1H, m), 8.42-8.54(1H, m), 8.58-8.64(1H, m).

### 【0560】

#### 参考例 145

4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル(5.0g)を酢酸エチル(100ml)及びメチルアルコール(10ml)に溶解、10%パラジウム炭素(含水)(1.0g)を加え水素気流下に30分攪拌した。

触媒をろ去、ろ液を減圧下に濃縮した。

残渣にヘキサン/酢酸エチル4:1を加え結晶化して4-(3-アミノベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル(4.45g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22(3H, t, J=7.2Hz), 2.99(4H, t, J=5.2Hz), 3.56(4H, t, J=5.2Hz), 4.08(2H, q, J=7.2Hz), 6.82-6.94(1H, m), 7.00(1H, t, J=2.2Hz), 7.05-7.14(1H, m), 7.29(1H, t, J=8.0Hz).

### 【0561】

#### 参考例 146

Boc-ピペラジン(5g)を酢酸エチル(150ml)に溶解、トリエチルアミン(4.51ml)を加えた後、m-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(5.98g)を加え、室温下に1時間攪拌した。

Found:C, 62.78;H, 6.92;N, 21.97.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.20 - 2.40 (2 H, m ), 2.56 (3 H, s ), 2.75 (2 H, t, J=7.5Hz ), 3.33 (3 H, s ), 3.39 (2 H, t, J=7.5Hz ), 8.59(1 H, s ).

### 【0559】

#### Reference Example 144

It melted ethyl 1- piperazine carboxylate (7.91 g ) in tetrahydrofuran (150 ml ), after adding triethylamine (8.4 ml ), 1 hour it agitated under room temperature including m-nitrobenzene sulfonyl chloride (11.3 g ).

In reaction mixture filtering and drying crystal which was precipitated including water, 4 - it acquired (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine -1- carboxylic acid ethyl ester (16.81 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.22 (3 H, t, J=7.1Hz ), 3.07 (4 H, t, J=5.0Hz ), 3.60 (4 H, t, J=5.0Hz ), 4.10 (2 H, q, J=7.1Hz ), 7.79 (1 H, t, J=7.9Hz ), 8.04 - 8.14(1 H, m ), 8.42 - 8.54 (1 H, m ), 8.58 - 8.64 (1 H, m ).

### 【0560】

#### Reference Example 145

4 - ethylacetate (100 ml ) and it melted (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine -1- carboxylic acid ethyl ester (5.0 g ) in methyl alcohol (10 ml ), 30minutes it agitated under hydrogen stream including 10% palladium-carbon (containing water ) (1.0 g ).

catalyst removal by filtration , filtrate was concentrated under vacuum .

crystallization doing in residue including hexane /ethylacetate 4 : 1 , 4 - it acquired the(3 -amino benzene sulfonyl ) piperazine -1- carboxylic acid ethyl ester (4.45 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.22 (3 H, t, J=7.2Hz ), 2.99 (4 H, t, J=5.2Hz ), 3.56 (4 H, t, J=5.2Hz ), 4.08 (2 H, q, J=7.2Hz ), 6.82 - 6.94 (1 H, m ), 7.00(1 H, t, J=2.2Hz ), 7.05 - 7.14 (1 H, m ), 7.29 (1 H, t, J=8.0Hz ).

### 【0561】

#### Reference Example 146

It melted Boc-piperazine (5 g ) in ethylacetate (150 ml ), after adding triethylamine (4.51 ml ), 1 hour it agitated under room temperature including m-nitrobenzene sulfonyl chloride (5.98 g ).

反応液に水を加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣にヘキサン:酢酸エチル=4:1を加え結晶化して、4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル(9.75g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41(9H, s), 3.05(4H, t, J=5.1Hz), 3.55(4H, t, J=5.1Hz), 7.79(1H, t, J=8.0Hz), 8.05-8.14(1H, m), 8.45-8.64(2H, m).

#### 【0562】

##### 参考例 147

4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル(3.71g)をトルエン(10ml)及びトリフルオロ酢酸(5ml)に溶解、室温下に1時間攪拌した。

トルエンを加え、減圧下に濃縮、残渣にエーテルを加え、(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン トリフルオロ酢酸塩(3.77g)の無色結晶を得た。

(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン トリフルオロ酢酸塩(3.36g)をテトラヒドロフラン(50ml)及び 1N-水酸化ナトリウム(20ml)に溶解、氷冷下に攪拌しながら、ベンジルクロロホルメート(1.79g)を加え、更に16時間室温下に攪拌した。

反応液を減圧下に濃縮、酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣にエーテルを加え 4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(3.37g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.06(4H, t, J=5.0Hz), 3.63(4H, t, J=5.0Hz), 5.07(2H, s), 7.0-7.45(5H, m), 7.79(1H, t, J=8.0Hz), 8.02-8.12(1H, m), 8.45-8.54(1H, m), 8.58(1H, t, J=1.8Hz).

#### 【0563】

##### 参考例 148

4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(3.0g)を酢酸(10ml)及びテトラヒドロフラン(30ml)に溶解、鉄粉(3.0g)を加え 5 時間加熱還流した。

冷却後、不溶物をろ去、テトラヒドロフランで洗浄、ろ液を濃縮、炭酸ナトリウム水でアルカリ性

In reaction mixture sequential you washed organic layer with water and the saturated saline including water, dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, crystallization it did in residue including hexane :ethylacetate =4 : 1 , 4 - it acquired (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine -1- carboxylic acid -t- butyl ester (9.75 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.41 (9 H, s ), 3.05 (4 H, t, J=5.1Hz ), 3.55 (4 H, t, J=5.1Hz ), 7.79 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.05 - 8.14 (1 H, m ), 8.45- 8.64 (2 H, m ).

#### [0562]

##### Reference Example 147

4 - toluene (10 ml ) and it melted (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine -1- carboxylic acid -t- butyl ester (3.71 g ) in trifluoroacetic acid (5 ml ), 1 hour agitated under room temperature .

Including toluene , under vacuum colorless crystal of (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine trifluoroacetate (3.77 g ) wasacquired in concentration and residue including ether .

While tetrahydrofuran (50 ml ) and melting (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine trifluoroacetate (3.36 g ) in 1 N- sodium hydroxide (20 ml ),agitating in under ice cooling , furthermore it agitated under 16 hours room temperature including benzyl chloroformate (1.79 g ).

reaction mixture under vacuum sequential you washed organic layer with thewater and saturated saline including concentration and ethylacetate , dried with sodium sulfate .

4 - it acquired (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine -1- carboxylic acid benzyl ester (3.37 g ) in residue under vacuum , itconcentrated, including ether as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 3.06 (4 H, t, J=5.0Hz ), 3.63 (4 H, t, J=5.0Hz ), 5.07 (2 H, s ), 7.0 - 7.45 (5 H, m ), 7.79 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.02 -8.12 (1 H, m ), 8.45 - 8.54 (1 H, m ), 8.58 (1 H, t, J=1.8Hz ).

#### [0563]

##### Reference Example 148

4 - acetic acid (10 ml ) and it melted (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine -1- carboxylic acid benzyl ester (3.0 g ) in tetrahydrofuran (30 ml ), 5 hours heating and refluxing it did including iron decimeter (3.0 g ).

After cooling, you washed insoluble matter with removal by filtration , tetrahydrofuran , concentrated the filtrate , after

とした後、ジクロロメタンで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣にヘキサン:酢酸エチル=2:1を加え結晶化、4-(3-アミノベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(2.54g)を無色結晶として得た。

mp183-184 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.85-3.15(4H, m), 3.59(2H, t, J=5.2Hz), 3.93(2H, s), 6.80-7.15(3H, m), 7.20-7.40(6H, m).

#### 【0564】

##### 参考例 149

1-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-塩酸塩(3.0g)をN,N-ジメチルホルムアミド(60ml)及びテトラヒドロフラン(50ml)に溶解、トリエチルアミン(4.5ml)を加えた後、m-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(2.85g)を加え室温下に16時間攪拌した。

反応液を減圧下に濃縮、酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣にエーテルを加え 1-(3-クロロフェニル)-4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン(2.69g)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12-3.40(8H, m), 6.70-6.92(3H, m), 7.16(1H, t, J=8.1Hz), 7.80(1H, t, J=8.1Hz), 8.08-8.18(1H, m), 8.45-8.54(1H, m), 8.60-8.66(1H, m).

#### 【0565】

##### 参考例 150

アニリン(1.96g)を酢酸エチル(100ml)に溶解、トリエチルアミン(3ml)を加えた後、m-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(4.43g)を加え室温下に3時間攪拌した。

反応液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣にヘキサン:酢酸エチル=4:1を加え 3-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホニアミド(4.14g)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.61(1H, s), 7.00-7.40(5H, m), 7.66(1H, t, J=8.0Hz), 8.00-8.08(1H, m), 8.30-8.45(1H, m), 8.62(1H, t, J=2.0Hz).

#### 【0566】

making alkalinity with sodium carbonate water, you extracted with dichloromethane, sequential washed organic layer with water, and saturated saline dried with sodium sulfate.

It acquired crystallization, 4-(3-amino benzene sulfonyl) piperazine -1-carboxylic acid benzyl ester (2.54 g) in residue under vacuum, it concentrated, including hexane :ethylacetate =2:1 as colorless crystal.

mp183-184deg C

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 2.85 - 3.15 (4 H, m), 3.59 (2 H, t, J=5.2Hz), 3.93 (2 H, s), 6.80 - 7.15 (3 H, m), 7.20 - 7.40 (6 H, m).

#### [0564]

##### Reference Example 149

1 - N, N-dimethylformamide (60 ml) and it melted (3-chlorophenyl) piperazine monohydrochloride (3.0 g) in tetrahydrofuran (50 ml), after adding triethylamine (4.5 ml), 16 hours it agitated under room temperature including m-nitrobenzene sulfonyl chloride (2.85 g).

reaction mixture under vacuum sequential you washed organic layer with the water and saturated saline including concentration and ethylacetate, dried with sodium sulfate.

1 - (3-chlorophenyl) - 4 - it acquired (3-nitrobenzene sulfonyl) piperazine (2.69 g) in residue under vacuum, it concentrated, including ether as pale yellow crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 3.12 - 3.40 (8 H, m), 6.70 - 6.92 (3 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.80 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.08 - 8.18 (1 H, m), 8.45 - 8.54 (1 H, m), 8.60 - 8.66 (1 H, m).

#### [0565]

##### Reference Example 150

It melted aniline (1.96 g) in ethylacetate (100 ml), after adding triethylamine (3 ml), 3 hours it agitated under room temperature including m-nitrobenzene sulfonyl chloride (4.43 g).

sequential you washed reaction mixture with water, and saturated saline dried with sodium sulfate.

3-nitro-N- it acquired [fenirubenzensuruhonamido] (4.14 g) in residue under vacuum, it concentrated, including hexane :ethylacetate =4:1 as pale yellow crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 6.61 (1 H, s), 7.00 - 7.40 (5 H, m), 7.66 (1 H, t, J=8.0Hz), 8.00 - 8.08 (1 H, m), 8.30 - 8.45 (1 H, m), 8.62 (1 H, t, J=2.0Hz).

#### [0566]

## 参考例 151

モルホリン(1.74g)を酢酸エチル(150ml)に溶解、トリエチルアミン(3ml)を加えた後、氷冷下にm-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(4.43g)を加えた後、室温下に2時間攪拌した。

反応液を水を加え析出した結晶をろ取、水洗、乾燥を行い、4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)モルホリン(5.32g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.00-3.14(4H, m), 3.72-3.82(4H, m), 7.80(1H, t, J=8.0Hz), 8.06-8.14(1H, m), 8.46-8.55(1H, m), 8.61(1H, t, J=1.8Hz).

## 【0567】

## 参考例 152

イソニペコチン酸エチル(7.86g)を酢酸エチル(200ml)に溶解、トリエチルアミン(7ml)を加えた後、氷冷下にm-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(8.86g)を加え室温下に3時間攪拌した。

反応液を水、希塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣にエーテルを加え 1-(3-ニトロベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(13.1g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.70-2.10(4H, m), 2.20-2.40(1H, m), 2.50-2.72(2H, m), 3.60-3.75(2H, m), 4.11(2H, q, J=7.0Hz), 7.78(1H, t, J=8.0Hz), 8.05-8.15(1H, m), 8.40-8.55(1H, m), 8.60(1H, t, J=1.8Hz).

## 【0568】

## 参考例 153

1-(3-クロロフェニル)-4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン(2.41g)を85%エチルアルコール水(100ml)に溶解し、鉄粉(1.79g)及び塩化カルシウム(0.35g)を加え2時間加熱還流した。

不溶物をろ取、ろ液を減圧下に乾固した。

残渣に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣にエーテルを加え 3-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-スルホニル]フェニ

## Reference Example 151

It melted morpholine (1.74 g ) in ethylacetate (150 ml ), after adding triethylamine (3 ml ), after adding m-nitrobenzene sulfonyl chloride (4.43 g ) to under ice cooling , 2 hours it agitated under the room temperature .

It filtered crystal which precipitated reaction mixture including waterdried water wash , , 4 - it acquired (3 -nitrobenzene sulfonyl ) morpholine (5.32 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 3.00 - 3.14 (4 H, m ), 3.72 - 3.82 (4 H, m ), 7.80 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.06 - 8.14 (1 H, m ), 8.46 - 8.55 (1 H, m ), 8.61 (1 H, t, J=1.8Hz ).

## [0567]

## Reference Example 152

It melted isonipecotic acid ethyl (7.86 g ) in ethylacetate (200 ml ), after adding triethylamine (7 ml ), in under ice cooling 3 hours it agitated under room temperature including m-nitrobenzene sulfonyl chloride (8.86 g ).

sequential you washed reaction mixture with water, dilute hydrochloric acid and saturated saline dried with sodium sulfate .

1 - (3 -nitrobenzene sulfonyl ) -piperidine -4- carboxylic acid ethyl ester it acquired (13.1 g ) in residue under vacuum , itconcentrated, including ether as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.25 (3 H, t, J=7.0Hz ), 1.70 - 2.10 (4 H, m ), 2.20 - 2.40 (1 H, m ), 2.50 - 2.72 (2 H, m ), 3.60 - 3.75 (2 H, m ), 4.11 (2 H, q, J=7.0Hz ), 7.78 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.05 - 8.15 (1 H, m ), 8.40 - 8.55 (1 H, m ), 8.60 (1 H, t, J=1.8Hz ).

## [0568]

## Reference Example 153

1 - (3 -chlorophenyl ) - 4 - it melted (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine (2.41 g ) in 85% ethyl alcohol water (100 ml ), 2 hours heating and refluxing it did iron decimeter (1.79 g ) and including calcium chloride (0.35 g ).

insoluble matter was filtered, filtrate dry solid was done under vacuum .

In residue sequential you washed organic layer with water and the saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

3 - it acquired [4 - (3 -chlorophenyl ) piperazine -1- sulfonyl ] phenyl amine (2.03 g ) in residue under vacuum ,

ルアミン(2.03g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.00-3.40(8H, m), 3.94(2H, s), 6.70-7.20(3H, m), 7.31(1H, t, J=8.0Hz).

#### 【0569】

##### 参考例 154

3-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(3.37g)をメチルアルコール(100ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(含水)(0.52g)を加え水素気流下、室温で2時間攪拌した。

触媒をろ去、ろ液を減圧下に乾固した。

残渣にエーテルを加え結晶化して、3-アミノ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(2.03g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub> 1drop) δ 3.98(2H, s), 6.70-6.80(1H, m), 7.00-7.30(8H, m), 8.74(1H, s).

#### 【0570】

##### 参考例 155

4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)モルホリン(4.8g)をメチルアルコール(200ml)に懸濁し、10%パラジウム炭素(含水)(1.0g)を加え水素気流下、室温で3時間攪拌した。

触媒をろ去、ろ液を減圧下に乾固した。

残渣にエーテルを加え結晶化して、(3-モルホリン-4-スルホニル)フェニルアミン(3.88g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.95-3.06(4H, m), 3.70-3.80(4H, m), 3.93(2H, s), 6.88(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.00-7.15(2H, m), 7.31(1H, t, J=8.0Hz).

#### 【0571】

##### 参考例 156

1-(3-ニトロベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(7.5g)をエチルアルコール(150ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(含水)(0.75g)を加え水素気流下、室温で2時間攪拌した。

触媒をろ去、ろ液を減圧下に乾固した。

it concentrated, including ether as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 3.00 - 3.40 (8 H, m ), 3.94 (2 H, s ), 6.70 - 7.20 (3 H, m ), 7.31 (1 H, t, J=8.0Hz ).

#### [0569]

##### Reference Example 154

3 -nitro -N- it melted [fenirubzenennsuruhonamido ] (3.37 g ) in methyl alcohol (100 ml ), under hydrogen stream , 2 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon (containing water ) (0.52 g ).

catalyst removal by filtration , filtrate dry solid was done under vacuum .

crystallization doing in residue including ether , 3 -amino -N- it acquired[fenirubzenennsuruhonamido ] (2.03 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>+DMSO -d<sub>6</sub> 1drop );de 3.98 (2 H, s ), 670 - 6.80 (1 H, m ), 7.00 - 7.30 (8 H, m ), 8.74 (1 H, s ).

#### [0570]

##### Reference Example 155

4 - suspension it did (3 -nitrobenzene sulfonyl ) morpholine (4.8 g ) in methyl alcohol (200 ml ), under the hydrogen stream , 3 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon (containing water ) (1.0 g ).

catalyst removal by filtration , filtrate dry solid was done under vacuum .

crystallization doing in residue including ether , it acquired (3 -morpholine -4- sulfonyl ) phenyl amine (3.88 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.95 - 3.06 (4 H, m ), 3.70 - 3.80 (4 H, m ), 3.93 (2 H, s ), 6.88 (1 H, dd, J=2.0, 8.0Hz ), 7.00 - 7.15 (2 H, m ), 7.31 (1 H, t, J=8.0Hz ).

#### [0571]

##### Reference Example 156

1 - (3 -nitrobenzene sulfonyl ) -piperidine -4- carboxylic acid ethyl ester it melted (7.5 g ) in ethyl alcohol (150 ml ), under hydrogen stream , 2 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon (containing water ) (0.75 g ).

catalyst removal by filtration , filtrate dry solid was done under vacuum .

残渣にエチルアルコール-エーテルを加え結晶化して、1-(3-アミノベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(4.88g)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22(3H, t, J=7.2Hz), 1.70-2.05(4H, m), 2.16-2.38(1H, m), 2.50(1H, t, J=11.4Hz), 2.51(1H, t, J=11.4Hz), 3.56-3.72(2H, m), 3.91(2H, s), 4.11(2H, q, J=7.2Hz), 6.85(1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 7.00-7.16(2H, m), 7.20-7.35(1H, m).

### 【0572】

#### 参考例 157

3-ヒドロキシアセトアニリド(7.6g)及び炭酸カリウムを N,N-ジメチルホルムアミド(75ml)に懸濁、o-フルオロニトロベンゼン(7.1g)を加え 120 deg C に加温下に 2 時間攪拌した。

反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、N-[3-(2-ニトロフェノキシ)フェニル]アセタミド(15.7g)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.16(3H, s), 6.74-6.84(1H, m), 7.03-7.10(1H, m), 7.16-7.40(5H, m), 7.46-7.58(1H, m), 7.96(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz).

### 【0573】

#### 参考例 158

3-ヒドロキシアセトアニリド(7.6g)及び炭酸カリウムを N,N-ジメチルホルムアミド(100ml)に懸濁、m-ジニトロベンゼン(8.4g)を加え 120 deg C に加温下に 14 時間攪拌、更に 150 deg C に加温下に 7 時間攪拌した。

反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]アセタミド(6.1g)を褐色油状物として得た。

#### <sup>1</sup>H-N

MR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.17(3H, s), 6.70-6.86(1H, m), 7.10-7.60(6H, m), 7.70-8.00(2H,

crystallization doing in residue including ethyl alcohol -ether , 1 - (3 -amino benzene sulfonyl ) -piperidine -4- carboxylic acid ethyl ester it acquired (4.88 g ) as pale yellow crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.22 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.70 - 2.05 (4 H, m ), 2.16 - 2.38 (1 H, m ), 2.50 (1 H, t, J=11.4Hz ), 2.51(1 H, t, J=11.4Hz ), 3.56 - 3.72 (2 H, m ), 3.91 (2 H, s ), 4.11 (2 H, q, J=7.2Hz ), 6.85 (1 H, dd, J=2.2, 8.0Hz ), 7.00 - 7.16 (2 H, m ), 7.20 - 7.35 (1 H, m ).

### [0572]

#### Reference Example 157

3 -hydroxy acetoanilide (7.6 g ) and potassium carbonate in N, N- dimethylformamide (75 ml ) in 120 deg C 2 hours was agitated under heating including suspension and o-fluoro nitrobenzene (7.1 g ).

You opened reaction mixture to ice water , extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, it acquired N- [3 - (2 -nitro phenoxy ) phenyl ] acetamide (15.7 g ) as reddish brown oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 2.16 (3 H, s ), 6.74 - 6.84 (1 H, m ), 7.03 - 7.10 (1 H, m ), 7.16 - 7.40 (5 H, m ), 7.46 - 7.58 (1 H, m ), 7.96 (1 H, dd, J=1.4, 8.0Hz ).

### [0573]

#### Reference Example 158

3 -hydroxy acetoanilide (7.6 g ) and potassium carbonate in N, N- dimethylformamide (100 ml ) in 120 deg C under heating 14 hour agitation, furthermore in 150 deg C 7 hours was agitated under heating including suspension and m-dinitrobenzene (8.4 g ).

You opened reaction mixture to ice water , extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it refined concentration and residue with [shirikagerukaramukomugurafii ](hexane :ethylacetate =1:2 ), it acquired N- [3 - (3 -nitro phenoxy ) phenyl ] acetamide (6.1 g ) as brown oily substance .

#### <sup>1</sup>H-N

MR (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 2.17 (3 H, s ), 6.70 - 6.86 (1 H, m ), 7.10 - 7.60 (6 H, m ), 7.70 - 8.00 (2 H, m ).

m).

#### 【0574】

##### 参考例 159

N-[3-(2-ニトロフェノキシ)フェニル]アセタミド(10.5g)に 6N-塩酸 40ml を加え 3 時間加熱還流した。

冷却後、水(40ml)を加え析出した結晶をろ取した。

本品を希炭酸ナトリウム水でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、3-(2-ニトロフェノキシ)フェニルアミン(7.5g)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75(2H, s), 6.35-6.55(3H, m), 7.00-7.25(3H, m), 7.40-7.58(1H, m), 7.93(1H, dd, J=1.6, 8.2Hz).

#### 【0575】

##### 参考例 160

N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]アセタミド(4g)に 6N-塩酸 20ml を加え 3 時間加熱還流した。

冷却後、希炭酸ナトリウム水でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、3-(3-ニトロフェノキシ)フェニルアミン(2.5g)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.77(2H, s), 6.32-6.48(2H, m), 6.50-6.58(1H, m), 7.16(1H, t, J=8.0Hz), 7.30-7.39(1H, m), 7.47(1H, t, J=8.0Hz), 7.80(1H, t, J=2.2Hz), 7.90-7.98(1H, m).

#### 【0576】

##### 参考例 161

N-[3-(2-ニトロフェノキシ)フェニル]アセタミド(4.2g)をメチルアルコール(150ml)に溶解、10%パラジウム炭素(0.5g)を加え、水素気流下に 2.5 時間攪拌した。

触媒をろ去、ろ液を濃縮乾固して、N-[3-(2-アミノフェノキシ)フェニル]アセタミド(4.1g)を褐色油状物として得た。

6.86 (1 H, m ), 7.10 - 7.60 (6 H, m ), 7.70 - 8.00 (2 H, m ).

#### [0574]

##### Reference Example 159

3 hours heating and refluxing it did in N- [3 - (2 -nitro phenoxy ) phenyl ] acetamide (10.5 g ) including 6 N-hydrochloric acid 40ml .

After cooling, crystal which was precipitated including water (40 ml )was filtered.

This item after making alkalinity with rare sodium carbonate water, wasextracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, 3 - it acquired (2 -nitro phenoxy ) phenyl amine (7.5 g ) as reddish brown oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 3.75 (2 H, s ), 6.35 - 6.55 (3 H, m ), 7.00 - 7.25 (3 H, m ), 7.40 - 7.58 (1 H, m ), 7.93 (1 H, dd, J=1.6, 8.2Hz ).

#### [0575]

##### Reference Example 160

3 hours heating and refluxing it did in N- [3 - (3 -nitro phenoxy ) phenyl ] acetamide (4 g ) including 6 N-hydrochloric acid 20ml .

After cooling, after making alkalinity with rare sodium carbonate water, itextracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it refined concentration and residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2 ), 3 - it acquired (3 -nitro phenoxy ) phenyl amine (2.5 g ) as yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.77 (2 H, s ), 6.32 - 6.48 (2 H, m ), 6.50 - 6.58 (1 H, m ), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.30 -7.39 (1 H, m ), 7.47 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.80 (1 H, t, J=2.2Hz ), 7.90 - 7.98 (1 H, m ).

#### [0576]

##### Reference Example 161

It melted N- [3 - (2 -nitro phenoxy ) phenyl ] acetamide (4.2 g ) in methyl alcohol (150 ml ), 2.5 hours it agitatedunder hydrogen stream including 10% palladium-carbon (0.5 g ).

catalyst concentrated dry solid doing removal by filtration , filtrate , it acquired N- [3 - (2 -aminophenoxy ) phenyl ] acetamide (4.1 g )as brown oily substance .

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.13(3H s), 3.78(2H, s), 6.60-7.35(9H, m).

## 【0577】

## 参考例 162

N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]アセタミド(1.0g)をメチルアルコール(150ml)に溶解、10%パラジウム炭素(0.33g)を加え、水素気流下に1.5時間攪拌した。

触媒をろ去、ろ液を濃縮乾固した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、N-[3-(3-アミノフェノキシ)フェニル]アセタミド(0.77g)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.15(3H, s), 3.70(2H, s), 6.30-6.50(3H, m), 6.70-6.85(1H, m), 7.05-7.35(5H, m).

## 【0578】

## 参考例 163

3-シアノフェノール(5.1g)、2,5-ジニトロベンゼン(7.23g)及び炭酸カリウム(5.92g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に懸濁 150 deg Cに加温下に22時間攪拌した。

冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮、褐色油状物(12.1g)を得た。

本品をメチルアルコール(50ml)及び1N-水酸化ナトリウム(50ml)に溶解、氷冷下に攪拌しながら30%過酸化水素水(12ml)を滴下した。

そのまま30分攪拌した後、更に室温で1時間攪拌した。

析出した結晶をろ取、水洗、乾燥して、淡褐色結晶(6.8g)を得た。

つぎに、得られた結晶(5g)をメチルアルコール(100ml)に溶解、10%パラジウム炭素(0.9g)を加え、水素気流下に2時間攪拌した。

触媒をろ去、ろ液を濃縮、エーテルより結晶化して、3-(3-アミノフェノキシ)ベンズアミド(4.3g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.72(2H, brs), 5.40-6.20(2H, m), 6.26-6.50(3H, m), 7.02-7.20(2H, m), 7.30-7.56(3H, m).

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 2.13 ( 3 Hs ), 3.78 ( 2 H, s ), 6.60 - 7.35 ( 9 H, m ).

## [0577]

## Reference Example 162

It melted N-[3 -(3 -nitro phenoxy ) phenyl ] acetamide (1.0 g ) in methyl alcohol (150 ml ), 1.5 hours it agitated under hydrogen stream including 10% palladium-carbon (0.33 g ).

catalyst removal by filtration , filtrate concentrated dry solid was done.

It refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:2 ), it acquired N-[3 -(3 -aminophenoxy ) phenyl ] acetamide (0.77 g )as reddish brown oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 2.15 ( 3 H, s ), 3.70 ( 2 H, s ), 6.30 - 6.50 ( 3 H, m ), 6.70 - 6.85 ( 1 H, m ), 7.05 - 7.35 ( 5 H, m ).

## [0578]

## Reference Example 163

3 -cyano phenol (5.1 g ), 2 and 5 -dinitrobenzene (7.23 g ) and potassium carbonate (5.92 g ) in N, N- dimethylformamide (50 ml ) in the suspension 150 deg C 22 hours was agitated under heating.

After cooling, it extracted with ethylacetate including water, washed extracted liquid with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , concentration and brown oily substance (12.1 g ) were acquired.

While methyl alcohol (50 ml ) and melting this item in 1 N-sodium hydroxide (50 ml ), agitating in under ice cooling it dripped 30% hydrogen peroxide water (12 ml ).

After 30 minutes agitating that way, furthermore 1 hour it agitated with room temperature .

It filtered crystal which it precipitated, water wash , dried, acquired light brown crystal (6.8 g ).

Next, it melted crystal (5 g ) which is acquired in methyl alcohol (100 ml ), 2 hours it agitated under hydrogen stream including 10% palladium-carbon (0.9 g ).

catalyst it concentrated removal by filtration , filtrate , crystallization did from ether , 3 -it acquired (3 -aminophenoxy ) benzamide (4.3 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 3.72 ( 2 H, brs ), 5.40 - 6.20 ( 2 H, m ), 6.26 - 6.50 ( 3 H, m ), 7.02 - 7.20 ( 2 H, m ), 7.30 - 7.56 ( 3 H, m ).

## 【0579】

## 参考例 164

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(1.77g)をメチルアルコール(20ml)に溶解、氷冷下に攪拌しながら水素化ほう素ナトリウム(0.2g)を加えた。

反応液を室温に戻し、30分攪拌後、濃縮、炭酸ナトリウム水でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮、残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(1.5g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.72-2.12(2H, m), 2.48(3H, s), 3.17(3H, s), 3.20-3.35(1H, m), 3.55-3.72(1H, m), 4.10(1H, brs), 4.69(1H, t, J=3.5Hz), 7.72(1H, s).

## 【0580】

## 参考例 165

N-ベンジル-3-アミノプロピオン酸エチルエステル(15.5g)をエタノール(100ml)に溶解、アクリル酸エチル(7.85g)を加え70degCに保ち16時間攪拌した。

反応液を減圧下に濃縮乾固して、3-[ベンジル(2-エトキシカルボニルエチルアミノ)プロピオン酸エチルエステル(17.8g)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(6H, t, J=7.1Hz), 2.46(4H, t, J=7.0Hz), 2.81(4H, t, J=7.0Hz), 3.59(2H, s), 4.11(4H, q, J=7.1Hz), 7.20-7.35(5H, m).]

## 【0581】

## 参考例 166

3-[ベンジル(2-エトキシカルボニルエチルアミノ)プロピオン酸エチルエステル(17.8g)をエチルアルコール(150ml)及び1N-塩酸(60ml)に溶解、10%パラジウム炭素(含水)(2.0g)を加え水素気流下に3時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮乾固して、3-(2-エトキシカルボニルエチルアミノ)プロピオン酸エチルエステル(12.2g)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(6H, t, J=7.1Hz), 2.50(4H, t, J=6.6Hz), 2.90(4H, t, J=6.6Hz), 4.15(4H, q, J=7.1Hz).]

## 【0582】

## 参考例 167

## 【0579】

## Reference Example 164

While 2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (1.77 g ) in methyl alcohol (20 ml ), agitating in under ice cooling it added hydrogenation boron sodium (0.2 g ).

You reset reaction mixture to room temperature , after 30 minutes agitating, aftermaking alkalinity with concentration and sodium carbonate water, you extractedwith ethylacetate , after drying extracted liquid with sodium sulfate , refiningconcentration and residue with basic [shirikagerukuromatogurafii ] (ethylacetate ), 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido youacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ol (1.5 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.72 - 2.12 (2 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 3.17 (3 H, s ), 3.20 - 3.35 (1 H, m ), 3.55 -3.72 (1 H, m ), 4.10 (1 H, brs ), 4.69 (1 H, t, J=3.5Hz ), 7.72 (1 H, s ).

## 【0580】

## Reference Example 165

It melted N- benzyl -3- amino propionic acid ethyl ester ester (15.5 g ) in ethanol (100 ml ), it maintained at 70 deg C including ethyl acrylate (7.85 g ) and 16 hours agitated.

concentrated dry solid doing reaction mixture under vacuum , 3 - [It acquired benzyl (2 -ethoxy carbonyl ethylamino ) propionic acid ethyl ester ester (17.8 g ) as colorless oil . <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.24 (6 H, t, J=7.1Hz ), 2.46 (4 H, t, J=7.0Hz ), 2.81 (4 H, t, J=7.0Hz ), 3.59 (2 H, s ), 4.11 (4 H, q, J=7.1Hz ), 7.20 - 7.35 (5 H, m ). ]

## 【0581】

## Reference Example 166

3 - [ethyl alcohol (150 ml ) and it melted benzyl (2 -ethoxy carbonyl ethylamino ) propionic acid ethyl ester ester (17.8 g ) in 1 N- hydrochloric acid (60 ml ), 3 hours it agitated under hydrogen stream including 10% palladium-carbon (containing water ) (2.0 g ). concentrated dry solid doing reaction mixture under vacuum , 3 - it acquired (2 -ethoxy carbonyl ethylamino ) propionic acid ethyl ester ester (12.2 g ) as colorless oil . <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.26 (6 H, t, J=7.1Hz ), 2.50 (4 H, t, J=6.6Hz ), 2.90 (4 H, t, J=6.6Hz ), 4.15 (4 H, q, J=7.1Hz ). ]

## 【0582】

## Reference Example 167

4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(18.22g)をアセトニトリル(300ml)に溶解、トリエチルアミン(35ml)を加えた後、氷冷下にメタンスルホニルクロリド(13.75ml)を滴下し、更に45分間攪拌した。

ついで、反応液を氷冷し、3-(2-エトキシカルボニルエチルアミノ)プロピオン酸エチルエステル(22.5g)を滴下、室温に戻し2時間攪拌した。

反応液を減圧下に濃縮、残渣に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下に濃縮、残渣をエチルアルコール(200ml)に溶解、氷冷下に28%ナトリウムエトキシド(20g)を滴下、室温に戻し2時間攪拌した。

反応液を減圧下に濃縮乾固した。

残渣に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣に6N-塩酸(100ml)を加え、1時間加熱還流した。

反応液を濃縮乾固した後、アセトンを加え淡黄色結晶状の3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピオン酸一塩酸(16.46g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.44(3H, s), 2.59(2H, t, J=7.4Hz), 2.63(2H, t, J=7.1Hz), 3.68(2H, t, J=7.1Hz), 3.84(2H, t, J=7.1Hz), 8.47(1H, s), 12.36(1H, brs).

### 【0583】

#### 参考例 168

3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピオン酸一塩酸(0.815g)をテトラヒドロフラン(20ml)に懸濁、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(0.46g)、1-Boc-ピペラジン(0.62g)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.69g)を加え室温下に6時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし、抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=10:

4-hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl ester it melted (18.22 g ) in acetonitrile (300 ml ), after adding triethylamine (35 ml ), to under ice cooling it dripped methane sulfonyl chloride (13.75 ml ), furthermore 45 min agitated.

Next, water cooling it did reaction mixture , 3 - dripped (2 -ethoxy carbonyl ethylamino ) propionic acid ethyl ester ester (22.5 g ), reset to room temperature and 2 hours agitated.

reaction mixture under vacuum in concentration and residue you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate . dried with sodium sulfate .

It melted concentration and residue in ethyl alcohol (200 ml ) under vacuum , to under ice cooling dripped 28% sodium ethoxide (20 g ), reset to room temperature and 2 hours agitated.

reaction mixture concentrated dry solid was done under vacuum .

In residue you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, 1 hour heating and refluxing it made residue including 6- hydrochloric acid (100 ml ).

pale yellow crystalline 3- (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ) propanoic acid one hydrochloric acid (16.46 g ) was acquired concentrated dry solid after doing the reaction mixture , including acetone .

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , DMSO  
-d<sub>6</sub>);de 2.44 (3 H, s), 2.59 (2 H, t, J=7.4Hz ), 2.63 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.68 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.84 (2 H, t, J=7.1Hz ), 8.47 (1 H, s), 12.36 (1 H, brs ).

### [0583]

#### Reference Example 168

3 - (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ) propanoic acid one hydrochloric acid (0.815 g ) in tetrahydrofuran (20 ml ) 6 hours was agitated under room temperature suspension, 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate (0.46 g ), 1 -Boc-piperazine (0.62 g ) and 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide (0.69 g ).

It concentrated reaction mixture , in residue , it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water, extracted.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :methyl

1)で精製、ジイソプロピルエーテルより結晶化して 4-[3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピオニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.02g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48(9H, s), 2.70(2H, t, J=7.2Hz), 2.76(2H, t, J=7.0Hz), 3.38-3.65(8H, m), 3.77(2H, t, J=7.2Hz), 3.95(2H, t, J=7.0Hz), 8.70(1H, s).

#### 【0584】

##### 参考例 169

4-[3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピオニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.0g)をメチルアルコール(20ml)に溶解、氷冷下に攪拌しながら水素化ほう素ナトリウム(0.2g)を加えた。

反応液を室温に戻し、1 時間攪拌後、濃縮、水を加え酢酸エチルで抽出した。

有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮、残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、4-[3-(5-ヒドロキシ-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピオニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.5g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47(9H, s), 1.70-2.20(2H, m), 2.45(3H, s), 2.72(2H, t, J=7.5Hz), 3.35-4.05(12H, m), 4.73(1H, t, J=3.6Hz), 7.96(1H, s).

#### 【0585】

##### 参考例 170

3-クロロフェノキシアニリン(2.2g)を酢酸エチル(60ml)に溶解、トリエチルアミン(1.54ml)を加えた後、氷冷下にベンゼンスルホニルクロリド(1.94g)を滴下、2 時間、更に室温下に 2 時間攪拌した。

反応液に水を加え抽出、有機層を希塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(1.65g)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 6.70-6.95(5H, m), 7.00-7.35(3H, m), 7.40-7.65(3H, m), 7.75-7.86(2H, m).

alcohol =10:1 ),crystallization did from diisopropyl ether jp11 and 4 - it acquired [3 - ( 2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ) propanoyl ] piperazine -1- carboxylic acid t- butyl ester (1.02 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.48 (9 H, s ), 2.70 (2 H, t, J=7.2Hz ), 2.76 (2 H, t, J=7.0Hz ), 3.38 - 3.65 (8 H, m ), 3.77 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.95(2 H, t, J=7.0Hz ), 8.70 (1 H, s ).

#### [0584]

##### Reference Example 169

4 - While melting [3 - ( 2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ) propanoyl ] piperazine -1- carboxylic acid t- butyl ester (1.0 g ) in methyl alcohol (20 ml ), agitating in the under ice cooling it added hydrogenation boron sodium (0.2 g ).

You reset reaction mixture to room temperature , you extracted with ethylacetate 1 hour agitation later, including concentration and water.

After drying organic layer with sodium sulfate , refining concentration and the residue with basic [shirikagerukuromatogurafii ] (ethylacetate ), 4 - it acquired [3 - ( 5 -hydroxy -2- methyl -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ) propanoyl ] piperazine -1- carboxylic acid t- butyl ester (1.5 g ) as the colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.47 (9 H, s ), 1.70 - 2.20 (2 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.72 (2 H, t, J=7.5Hz ), 3.35 - 4.05(12 H, m ), 4.73 (1 H, t, J=3.6Hz ), 7.96 (1 H, s ).

#### [0585]

##### Reference Example 170

3 -chlorophenoxy aniline it melted (2.2 g ) in ethylacetate (60 ml ), after adding triethylamine (1.54 ml ),to under ice cooling it dripped benzene sulfonyl chloride (1.94 g ), 2 hours , furthermore 2 hours agitated under room temperature .

In reaction mixture you washed extraction and organic layer in order of dilute hydrochloric acid , saturated saline including water, dried with sodium sulfate .

Under vacuum , concentrating, it acquired N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] [benzensuruhonamido ] (1.65 g ) as the colorless oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O );de 6.70 - 6.95 (5 H, m ), 7.00 - 7.35 (3 H, m ), 7.40 - 7.65 (3 H, m ), 7.75 -7.86 (2 H, m ).

## 【0586】

## 参考例 171

3-クロロフェノキシアニリン(2.2g)を酢酸エチル(60ml)に溶解、トリエチルアミン(1.54ml)を加えた後、氷冷下にメタンスルホニルクロリド(1.26g)を滴下、2 時間攪拌した。

反応液に水を加え抽出、有機層を希塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド(2g)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.05(3H, s), 6.59(1H, brs), 6.77-6.85(1H, m), 6.86-7.02(4H, m), 7.05-7.18(1H, m), 7.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, d, J=8.0Hz).

## 【0587】

## 参考例 172

3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピオン酸一塩酸(2.72g)をテトラヒドロフラン(60ml)に懸濁、トリエチルアミン(1.4ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.46g)、2-アミノエチルモルホリン(1.62g)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(2.4g)を加え室温下に17時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、エーテルより結晶化して3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)プロパンアミド(2.02g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38-2.50(6H, m), 2.56(3H, s), 2.56-2.76(4H, m), 3.36(2H, q, J=5.7Hz), 3.62-3.80(4H, m), 3.73(2H, t, J=6.4Hz), 3.98(2H, t, J=6.4Hz), 6.04-6.20(1H, m), 8.70(1H, s).

## 【0588】

## 参考例 173

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.97g)にトルエン(10ml)及び無水酢酸(1

## [0586]

## Reference Example 171

3-chlorophenoxy aniline it melted (2.2 g ) in ethylacetate (60 ml ), after adding triethylamine (1.54 ml ), to under ice cooling it dripped methane sulfonyl chloride (1.26 g ), 2 hours agitated.

In reaction mixture you washed extraction and organic layer in order of dilute hydrochloric acid , saturated saline including water, dried with sodium sulfate .

Under vacuum , concentrating, it acquired N-[3 -(3 -chlorophenoxy ) phenyl ] methane sulfonamide (2 g ) as colorless oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 3.05 (3 H, s ), 6.59 (1 H, brs ), 6.77 - 6.85 (1 H, m ), 6.86 - 7.02 (4 H, m ), 7.05 - 7.18 (1 H, m ), 7.26 (1 H, d, J=8.4Hz), 7.34 (1 H, d, J=8.0Hz ).

## [0587]

## Reference Example 172

3 -(2 -methyl -5 -oxo -6, 7 -dihydro -5H -pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 -yl ) propanoic acid one hydrochloric acid (2.72 g ) in tetrahydrofuran (60 ml ) 17 hours was agitated under room temperature suspension and triethylamine (1.4 ml ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate (0.46 g ), 2 -aminoethyl morpholine (1.62 g ) and 1 -ethyl -3 - including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide (2.4 g ).

It concentrated reaction mixture , in residue , it extracted including the ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](ethylacetate ), crystallization did from ether and 3 -(2 -methyl -5 -oxo -6, 7 -dihydro -5H -pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 -yl ) -N- it acquired (2 -morpholine -4- yl -ethyl ) propane amide (2.02 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 2.38 - 2.50 (6 H, m ), 2.56 (3 H, s ), 2.56 - 2.76 (4 H, m ), 3.36 (2 H, q, J=5.7Hz), 3.62 - 3.80 (4 H, m ), 3.73 (2 H, t, J=6.4Hz), 3.98 (2 H, t, J=6.4Hz ), 6.04 - 6.20 (1 H, m ), 8.70 (1 H, s ).

## [0588]

## Reference Example 173

2 -methyl -7, 8 -dihydro -6H -pyrido 3 hours heating and refluxing it did in [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 -on (0.97 g )

ml)を加え 3 時間加熱還流した。

反応液に炭酸水素ナトリウム水を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、エーテルより結晶化して 8-アセチル-2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.9g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.71(3H, s), 2.74(3H, s), 2.78(2H, t, J=6.8Hz), 4.28(2H, t, J=6.8Hz), 9.06(1H, s).

#### 【0589】

##### 参考例 174

2-アミノチオフェノール(6.26g)及びテトラブチルアンモニウムヨージド(0.93g)を10%水酸化ナトリウム水(100ml)及びトルエン(100ml)に溶解、室温下に攪拌しながら、o-フルオロニトロベンゼン(7.05g)を滴下、更に5時間攪拌した。

反応液をトルエンで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下に濃縮し、2-(2-ニトロフェニルスルファニル)フェニルアミン(13.5g)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.29(2H, brs), 6.75-6.92(3H, m), 7.10-7.50(4H, m), 8.28(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz).

#### 【0590】

##### 参考例 175

2-(2-ニトロフェニルスルファニル)フェニルアミン(2.46g)をピリジン(6ml)に溶解、無水酢酸(3g)を加え 50 deg C に加温下に 15 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下に濃縮し、残渣をエーテルより結晶化して、N-[2-(2-ニトロフェニルスルファニル)フェニル]アセタミド(2.1g)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.06(3H, s), 6.71(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.16-7.65(5H, m), 8.10(1H, brs), 8.30(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 8.53(1H, d, J=8.0H

toluene (10 ml ) and including acetic anhydride (1 ml ).

In reaction mixture after making alkalinity including sodium bicarbonate water , you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ] (ethylacetate ),crystallization did from ether and 8 -acetyl -2-methyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.9 g )as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.71 (3 H, s), 2.74 (3 H, s), 2.78 (2 H, t, J=6.8Hz ), 4.28 (2 H, t, J=6.8Hz ), 9.06 (1 H, s ).

#### [0589]

##### Reference Example 174

While 2 -amino thiophenol (6.26 g ) and 10% sodium hydroxide water (100 ml ) and melting [tetorabuchiranmoniumuyoojido ] (0.93 g ) in toluene (100 ml ), agitating under room temperature , it dripped o-fluoro nitrobenzene (7.05 g ), furthermore 5 hours agitated.

It extracted reaction mixture with toluene , washed organic layer with the saturated saline , dried with sodium sulfate .

It concentrated under vacuum , 2 - it acquired (2 -nitrophenyl sulfanyl ) phenyl amine (13.5 g ) as brown oily substance .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 4.29 (2 H, brs ), 6.75 - 6.92 (3 H, m ), 7.10 - 7.50 (4 H, m ), 8.28 (1 H, dd, J=1.2, 8.0Hz ).

#### [0590]

##### Reference Example 175

2 - lt melted (2 -nitrophenyl sulfanyl ) phenyl amine (2.46 g ) in pyridine (6 ml ), in 50 deg C 15 hoursit agitated under heating including acetic anhydride (3 g ).

It concentrated reaction mixture , in residue , it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

It concentrated under vacuum , crystallization did residue from the ether , it acquired N- [2 - (2 -nitrophenyl sulfanyl ) phenyl ] acetamide (2.1 g ) as yellow crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.06 (3 H, s), 6.71 (1 H, dd, J=1.6, 8.0Hz ), 7.16 - 7.65 (5 H, m ), 8.10 (1 H, brs ), 8.30 (1 H, dd, J=1.8, 8.0Hz ), 8.53(1 H,

2).

## 【0591】

## 参考例 176

N-[2-(2-ニトロフェニルスルファニル)フェニル]アセタミド(2.0g)を50%メチルアルコール水(100ml)に溶解、塩化カルシウム(0.39g)及び鉄粉(3.87g)を加え、2時間加熱還流した。

不溶物をろ取、ろ液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下に濃縮して、N-[2-(2-アミノフェニルスルファニル)フェニル]アセタミド(1.61g)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.16(3H,s), 4.27(2H,s), 6.65-6.80(2H,m), 6.98-7.40(5H,m), 7.92(1H,brs), 8.17(1H,d,J=8.0Hz).

## 【0592】

## 参考例 177

2-アミノベンゼンチオール(0.63g)をメチルアルコール(12ml)及び1N-水酸化ナトリウム(5ml)に溶解、2-ブロモ-5-ニトロチオフェン(0.94g)を加え、室温下に5時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製、ヘキサンより結晶化して、2-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(0.206g)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 4.38(2H,s), 6.80-6.90(3H,m), 7.20-7.40(1H,m), 7.47(1H,dd,J=1.6,7.8Hz), 7.74(1H,d,J=4.4Hz).

## 【0593】

## 参考例 178

3-アミノベンゼンチオール(0.63g)をメチルアルコール(12ml)及び1N-水酸化ナトリウム(5ml)に溶解、2-ブロモ-5-ニトロチオフェン(0.94g)を加え、室温下に16時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

d, J=8.0Hz ).

## [0591]

## Reference Example 176

It melted N-[2-(2-nitrophenyl sulfanyl)phenyl] acetamide (2.0 g) in 50% methyl alcohol water (100 ml), 2 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.39 g) and including iron decimeter (3.87 g).

It filtered insoluble matter, concentrated filtrate, in residue, it extracted including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

Concentrating under vacuum, it acquired N-[2-(2-amino phenyl sulfanyl)phenyl] acetamide (1.61 g) as yellow crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 2.16 (3 H, s), 4.27 (2 H, s), 6.65 - 6.80 (2 H, m), 6.98 - 7.40 (5 H, m), 7.92 (1 H, brs), 8.17 (1 H, d, J=8.0Hz).

## [0592]

## Reference Example 177

2-amino benzenethiol methyl alcohol (12 ml) and it melted (0.63 g) in 1N-sodium hydroxide (5 ml), 5 hours itagitated under room temperature 2-bromo-5-nitro thiophene including (0.94 g).

It concentrated reaction mixture, in residue, it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii] (hexane:ethylacetate =2:1), crystallization did from hexane, 2-it acquired (5-nitro thiophene-2-yl sulfanyl) phenyl amine (0.206 g) as the yellow crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 4.38 (2 H, s), 6.80 - 6.90 (3 H, m), 7.20 - 7.40 (1 H, m), 7.47 (1 H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.74 (1 H, d, J=4.4Hz).

## [0593]

## Reference Example 178

3-amino benzenethiol methyl alcohol (12 ml) and it melted (0.63 g) in 1N-sodium hydroxide (5 ml), 16 hours itagitated under room temperature 2-bromo-5-nitro thiophene including (0.94 g).

It concentrated reaction mixture, in residue, it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water

た。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製、ヘキサンより結晶化して、2-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(0.887g)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.79(2H,s), 6.64-6.92(3H,m), 6.95(1H,d,J=4.4Hz), 7.18(1H,dd,J=7.6,8.0Hz), 7.77(1H,d,J=4.4Hz).

#### 【0594】

##### 参考例 179

3-クロロベンゼンチオール(0.58g)をメチルアルコール(12ml)及び 1N-水酸化ナトリウム(5ml)に溶解、2-ブロモ-5-ニトロチオフェン(0.94g)を加え、室温下に 3 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、2-(3-クロロフェニルスルファニル)-5-ニトロチオフェン(0.99g)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.07(1H,d,J=4.4Hz), 7.30-7.42(4H,m), 7.82(1H,d,J=4.4Hz).

#### 【0595】

##### 参考例 180

2-(3-クロロフェニルスルファニル)-5-ニトロチオフェン(0.99g)を 90%含水テトラヒドロフラン(50ml)に溶解、塩化カルシウム(0.222g)及び鉄粉(0.46g)を加え、6 時間加熱還流した。

不溶物をろ取、ろ液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下に濃縮して、5-(3-クロロフェニルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン(0.4g)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 4.05(2H,s), 6.13(1H,d,J=3.6Hz), 6.9(1H,d,J=3.6Hz), 7.00-7.25(4

including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukomamatogurafii ] (hexane :ethylacetate =2:1 ),crystallization did from hexane , 2 - it acquired (5 -nitro thiophene -2- yl sulfanyl ) phenyl amine (0.887 g ) as the yellow crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 3.79 ( 2 H, s ), 6.64 - 6.92 ( 3 H, m ), 6.95 ( 1 H, d, J=4.4Hz ), 7.18 ( 1 H, dd, J=7.6, 8.0Hz ), 7.77 ( 1 H, d, J=4.4Hz ).

#### 【0594】

##### Reference Example 179

3 -chlorobenzene thiol methyl alcohol (12 ml ) and it melted (0.58 g ) in 1 N- sodium hydroxide (5 ml ), 3 hours itagitated under room temperature 2 -bromo -5-nitro thiophene including (0.94 g ).

It concentrated reaction mixture , in residue , it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukomamatogurafii ] (hexane :ethylacetate =4 : 1 ), 2- (3 -chlorophenyl sulfanyl ) -5 -nitro thiophene it acquired (0.99 g ) as yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 7.07 ( 1 H, d, J=4.4Hz ), 7.30 - 7.42 ( 4 H, m ), 7.82 ( 1 H, d, J=4.4Hz ).

#### 【0595】

##### Reference Example 180

2 - (3 -chlorophenyl sulfanyl ) -5 -nitro thiophene it melted (0.99 g ) in 90% water-containing tetrahydrofuran \* (50 ml ), 6 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.222 g ) and including iron decimeter (0.46 g ).

It filtered insoluble matter , concentrated filtrate , in residue , itextracted including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Concentrating under vacuum , 5 - it acquired (3 -chlorophenyl sulfanyl ) thiophene -2- ylamine (0.4 g ) as the reddish brown oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 4.05 ( 2 H, s ), 6.13 ( 1 H, d, J=3.6Hz ), 6.9 ( 1 H, d, J=3.6Hz ),

H,m).

**【0596】**

**参考例 181**

2-メルカプトチオフェン(1.16g)をメチルアルコール(10ml)及びトリエチルアミン(1.6ml)に溶解、o-フルオル-ニトロベンゼン(1.55g)を加え、室温下に5時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製、ヘキサンより結晶化して、2-(2-ニトロフェニルスルファニル)チオフェン(1.7g)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 6.96(1H,dd,J=1.4,8.4Hz), 7.15-7.35(2H,m), 7.30-7.50(2H,m), 7.67(1H,dd,J=1.4,5.4Hz), 8.26(1H,dd,J=1.4,8.4Hz).

**【0597】**

**参考例 182**

2-(2-ニトロフェニルスルファニル)チオフェン((1.63g)を80%メチルアルコール水(100ml)に溶解、塩化カルシウム(0.39g)及び鉄粉(1.95g)を加え、3時間加熱還流した。不溶物をろ取、ろ液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に濃縮して、2-(チオフェン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(1.4g)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 4.32(2H,s), 6.62-6.77(2H,m), 6.92-6.99(1H,m), 7.10-7.20(2H,m), 7.22-7.32(1H,m), 7.36-7.45(1H,m).)

**【0598】**

**参考例 183**

4-メトキシベンジルアミン(7.72g, 56.3mmol)のエタノール溶液(50ml)にアクリル酸エチル(6.20g)を滴下した。

混合物を室温で19時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、N-(4-メトキシベンジル)-β-アラニンエチル(9.61g)を粗オイルとして得た。

7.00 - 7.25 (4 H, m ).

**[0596]**

**Reference Example 181**

2-mercaptop thiophene methyl alcohol (10 ml ) and it melted (1.16 g ) in triethylamine (1.6 ml ), 5 hours itagitated under room temperature including o-fluoro -nitrobenzene (1.55 g ).

It concentrated reaction mixture , in residue , it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ] (hexane :ethylacetate =8:1 ),crystallization did from hexane , 2 - it acquired (2 -nitrophenyl sulfanyl ) thiophene (1.7 g ) as the yellow crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 6.96 (1 H, dd, J=1.4, 8.4Hz ), 7.15 - 7.35 (2 H, m ), 7.30 - 7.50 (2 H, m ), 7.67 (1 H, dd, J=1.4, 5.4Hz ), 8.26(1 H, dd, J=1.4, 8.4Hz ).

**[0597]**

**Reference Example 182**

2 - It melted (2 -nitrophenyl sulfanyl ) thiophene (1.63 g ) in 80% methyl alcohol water (100 ml ), 3 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.39 g ) and including iron decimeter (1.95 g ). It filtered insoluble matter , concentrated filtrate , in residue , itextracted including ethylacetate and water. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Concentrating under vacuum , 2 - it acquired (thiophene -2- yl sulfanyl ) phenyl amine (1.4 g ) as the colorless oil . <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 4.32 (2 H, s ), 6.62 - 6.77 (2 H, m ), 6.92 - 6.99 (1 H, m ), 7.10 - 7.20 (2 H, m ), 7.22 - 7.32 (1 H, m ), 7.36 - 7.45 (1 H, m ). )

**[0598]**

**Reference Example 183**

4 -methoxy benzylamine ethyl acrylate (6.20 g ) was dripped to ethanol solution (50 ml ) of (7.72 g, 56.3mmol ).

mixture 19 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , N- (4 -methoxy benzyl ) - the;be-alanine ethyl it acquired (9.61 g ) as crude oil .

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

### [0599]

#### 参考例 184

4-クロロ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(2.18g、10.9mmol)、N-(4-メトキシベンジル)- $\beta$ -アラニンエチル(3.50g)及び炭酸ナトリウム(1.27g)をエタノール(50ml)に混合させ、90 deg Cで1.5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(100ml×2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(4.15g)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23(3H,t,J=7.2Hz), 1.28(3H,t,J=7.0Hz), 2.54(3H,s), 2.64(2H,t,J=7.1Hz), 3.72(2H,t,J=7.1Hz), 3.79(3H,s), 4.09(2H,q,J=7.1Hz), 4.24(2H,q,J=7.1Hz), 4.65(2H,s), 6.83(2H,d,J=8.4Hz), 7.12(2H,d,J=8.4Hz), 8.53(1H,s).

### [0600]

#### 参考例 185

水素化ナトリウム(60%:0.45g)をエタノール(20ml)に溶解させ、ナトリウムエトキシドエタノール溶液を調整し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(4.13g、10.3mmol)のエタノール溶液(30ml)に滴下した。

混合物を90 deg Cで15分間攪拌した。

空冷後、反応混合物を濾過し、少量のエタノールで洗浄した。

得られた固体を水(75ml)に懸濁させ、酢酸を用いて中和した。

混合物を濾過し、乾燥させ、5-ヒドロキシ-8-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(3.09g)を黄色結晶として得た。

mp112-115 deg C.

this compound above this without refining it used for followingreaction.

### [0599]

#### Reference Example 184

4-chloro -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl (2.18 g, 10.9mmol ), N- (4 -methoxy benzyl ) - the;be -alanine ethyl (3.50 g ) and mixing sodium carbonate (1.27 g )to ethanol (50 ml ), 1.5 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (100 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*2:1 ), 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) -N- (4 -methoxy benzyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (4.15 g ) as brown color oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.23 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.28 (3 H, t, J=7.0Hz ), 2.54 (3 H, s ), 2.64 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.72 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.79 (3 H, s ), 4.09 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.24 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.65 (2 H, s ), 6.83 (2 H, d, J=8.4Hz ), 7.12 (2 H, d, J=8.4Hz ), 8.53 (1 H, s ).

### [0600]

#### Reference Example 185

Melting sodium hydride (60%: 0.45 g ) in ethanol (20 ml ), you adjusted sodium ethoxide ethanol solution , 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) -N- (4 -methoxy benzyl ) amino ] -2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl dripped to ethanol solution (30 ml ) of (4.13 g, 10.3mmol ).

mixture 15 min was agitated with 90 deg C.

After air cooling , it filtered reaction mixture , washed with ethanol of the trace .

Suspension doing solid which it acquires in water (75 ml ), itneutralized making use of acetic acid .

It filtered mixture , dried, 5 -hydroxy -8- (4 -methoxy benzyl ) - 2 -methyl -7,8-dihydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (3.09 g ) as yellow crystal .

mp112-115deg C.

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>  
O<sub>4</sub>·1.1H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,60.82;H,6.23;N,11.20.

Found:C,60.63;H,5.86;N,11.08.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>,keto:enol=3:1) δ 1.21  
(0.75H,t,J=6.8Hz), 1.28(2.25H,t,J=7.2Hz), 2.50  
(2.25H,s), 2.60(0.75H,s), 3.81(3H,s), 4.23(2H,  
q,J=7.1Hz), 4.28(2H,s), 4.74(1.5H,s), 4.90(0.5  
H,br), 6.85-6.91(2H,m), 7.20-7.23(2H,m), 8.35  
(0.75H,s), 8.77(0.25H,s), OH は同定していない。  
IR(KBr)1669,1634,1551,1512,1404,1381,135  
4,1304,1275,1248,1223cm<sup>-1</sup>.

### 【0601】

#### 参考例 186

5-ヒドロキシ-8-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(2.94g, 8.27mmol)を6規定塩酸(28ml)に溶解させ、その混合物を1.5時間加熱還流した。

反応混合物を0 deg Cで水酸化ナトリウムを用いて中和した。

水(75ml)を加え、酢酸エチル(200ml+50ml×2)で抽出した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、8-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(1.77g)を無色結晶として得た。

mp79-81 deg C.

元素分析値 C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> として

Calcd:C,67.83;H,6.05;N,14.83.

Found:C,67.87;H,6.01;N,14.86.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.58(3H,s), 2.65(2H,t,J=7.1Hz), 3.51(2H,t,J=7.1Hz), 3.81(3H,s), 4.90(2H,s), 6.85-6.90(2H,m), 7.22-7.27(2H,m), 8.73(1H,s).

### 【0602】

#### 参考例 187

elemental analysis values  
C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>\*1.1H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 60.82;H, 6.23;N, 11.20.

Found:C, 60.63;H, 5.86;N, 11.08.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>,  
keto:enol=3:1 );de 1.21 (0.75 H, t, J=6.8Hz ), 1.28 (2.25 H, t,  
J=7.2Hz ), 2.50 (2.25 H, s ), 2.60 (0.75 H, s ), 3.81 (3 H, s ),  
4.23 (2 H, q, J=7.1Hz ),4.28 (2 H, s ), 4.74 (1.5 H, s ), 4.90  
(0.5 H, br ), 6.85 - 6.91 (2 H, m ), 7.20 - 7.23 (2 H, m ), 8.35  
(0.75 H, s ),8.77 (0.25 H, s ), as for OH identification the.IR  
which has not been done(KBr ) 1669, 1634, 1551, 1512,  
1404, 1381, 1354, 1304, 1275 and 1248, 1223 cm  
<sup>-1</sup>.

### [0601]

#### Reference Example 186

5 -hydroxy -8- (4 -methoxy benzyl ) -2 -methyl -7,8-dihydro  
pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid  
ethyl (2.94 g, 8.27mmol ) in 6 normal hydrochloric acid (28  
ml ), 1.5 hours heating and refluxing it did mixture .

reaction mixture was neutralized with 0 deg C making use of  
sodium hydroxide .

Including water (75 ml ), it extracted with ethylacetate (200  
ml +50ml X 2 ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate  
=1:1\*ethylacetate :ethanol =20:1 ), 8 - (4 -methoxy benzyl ) -  
2 -methyl -7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6  
H ) -on it acquired (1.77 g ) as the colorless crystal .

mp79-81deg C.

elemental analysis values  
C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
doing

Calcd:C, 67.83;H, 6.05;N, 14.83.

Found:C, 67.87;H, 6.01;N, 14.86.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de  
2.58 (3 H, s ), 2.65 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.51 (2 H, t, J=7.1Hz ),  
3.81 (3 H, s ), 4.90 (2 H, s ), 6.85 - 6.90(2 H, m ), 7.22 - 7.27  
(2 H, m ), 8.73 (1 H, s ).

### [0602]

#### Reference Example 187

8-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(1.08g、3.81mmol)及び6規定塩酸(12.0ml)の混合物を105 deg Cで24時間攪拌した。

反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化ナトリウムで飽和にした。

酢酸エチル(300ml+100ml×3)で抽出した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.41g)を黄色結晶として得た。

mp240-242 deg C(分解)。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.55(3H,s), 2.74(2H,t,J=7.1Hz), 3.70(2H,td,J=7.1,2.3Hz), 5.93(1H,br), 8.76(1H,s).

#### 【0603】

##### 参考例 188

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(150mg、0.92mmol)、マレイン酸(150mg)、炭酸カリウム(300mg)、パラジウム黒(15mg)及び10%パラジウム-炭素(45mg)を水(3.0ml)に混合させ、21.5時間加熱還流した。

空冷後、水酸化ナトリウムを用いてアルカリ性にし、触媒を濾過し、除いた。

濾液を酢酸で中和した(pH=6)。

水層を塩化ナトリウムで飽和にしクロロホルム(50ml×5)で抽出した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン(80mg)を粗淡黄色固体として得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.67(3H,s), 6.17(1H,d,J=7.6Hz), 7.94(1H,d,J=7.8Hz), 9.22(1H,s), 12.24(1H,br).

#### 【0604】

##### 参考例 189

2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン(370mg、2.30mmol)及びオキシ塩化リン(7.5ml)を混

8-(4-methoxy benzyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (1.08 g, 3.81mmol ) and mixture of 6 normal hydrochloric acid (12.0 ml ) 24 hours was agitated with 105 deg C.

You poured reaction mixture to saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution , with sodium chloride made the saturated . It extracted with ethylacetate (300 ml +100ml X 3 ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafu ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate :ethanol =20:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate , 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on it acquired (0.41 g ) as yellow crystal .

mp240-242deg C (Disassembly).

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.55 (3 H, s ), 2.74 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.70 (2 H, td, J=7.1, 2.3Hz ), 5.93 (1 H, br ), 8.76 (1 H, s ).

#### [0603]

##### Reference Example 188

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (150 mg , 0.92mmol ), maleic acid (150 mg ), potassium carbonate (300 mg ), the palladium black (15 mg ) and mixing 10% palladium -carbon (45 mg ) to water (3.0 ml ), 21.5 hours heating and refluxing it did.

It made alkalinity after air cooling , making use of sodium hydroxide , filtered catalyst , excluded.

filtrate was neutralized with acetic acid (pH =6 ).

With sodium chloride it designated water layer as saturated and extracted with chloroform (50 ml X 5 ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 2 -methyl pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (8 H ) -on it acquired (80 mg ) roughly as pale yellow solid .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> );de 2.67 (3 H, s ), 6.17 (1 H, d, J=7.6Hz ), 7.94 (1 H, d, J=7.8Hz ), 9.22 (1 H, s ), 12.24 (1 H, br ).

#### [0604]

##### Reference Example 189

2 -methyl pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (8 H ) -on (370 mg , 2.30 mm ol ) and mixing phosphorous oxychloride (7.5

合させ、室温で1.5時間攪拌した。

反応混合物に氷を0degCで加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。

水を加え、酢酸エチル(100ml+50ml×4)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、5-クロロ-2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン(319mg)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.01(3H,s), 7.60(1H,t,J=5.2Hz), 9.12(1H,d,J=4.8Hz), 9.74(1H,s).

#### 【0605】

##### 参考例 190

プロピオニトリル(100g, 1.82mol)のエタノール(150ml)溶液に塩酸ガス(約150g)を0degCで吹き込んだ。

混合物を0degCで暫く攪拌した後、室温で終夜攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、エーテルを加え、暫く攪拌した。

析出した白色固体を濾取し、エーテルで洗浄し、減圧下、乾燥した。

得られた化合物をエタノール(400ml)に懸濁させ、アンモニアガスを0degCで1時間攪拌しながら吹き込んだ。

反応混合物を濾過し、少量のエタノールで洗浄した。

濾液を減圧下、濃縮し、析出した結晶をエーテル-エタノール(3:1)で洗浄し、プロピオアミジン塩酸塩(130g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.17(3H,t,J=7.7Hz), 2.41(2H,q,J=7.5Hz), 8.80(2H,brs), 9.13(2H,brs).

#### 【0606】

##### 参考例 191

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(659g)にエトキシメチレンマロン酸ジエチル(209g)及びプロピオアミジン塩酸塩(102g, 966mmol)を0degCで加えた。

混合物を室温で1時間攪拌した後、90degCで

ml), 1.5 hours it agitated with room temperature.

It added ice to reaction mixture with 0 deg C, neutralized with the saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution.

Including water, it extracted with ethylacetate (100 ml +50ml X 4).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate), 5-chloro-2-methyl pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine (319 mg) as colorless solid.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 3.01 (3 H, s), 7.60 (1 H, t, J=5.2Hz), 9.12 (1 H, d, J=4.8Hz), 9.74 (1 H, s).

#### [0605]

##### Reference Example 190

In ethanol (150 ml) solution of propionitrile (100 g, 1.82mol) hydrochloric acid gas (Approximately 150 g) was blown with 0 deg C.

mixture after agitating for a while with 0 deg C, overnight stirring was done with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, it agitated for a while including ether.

It filtered white solid which it precipitated, washed with ether, under vacuum, dried.

Suspension doing compound which it acquires in ethanol (400 ml), while 1 hour agitating ammonia gas with 0 deg C, it blew.

It filtered reaction mixture, washed with ethanol of trace.

Under vacuum, it concentrated filtrate, it washed crystal which was precipitated with ether -ethanol (3:1), it acquired propio amidine acetate (130 g) as the white solid.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);de 1.17 (3 H, t, J=7.7Hz), 2.41 (2 H, q, J=7.5Hz), 8.80 (2 H, brs), 9.13 (2 H, brs).

#### [0606]

##### Reference Example 191

[etokishimechirenmaron] acid diethyl (209 g) and propio amidine acetate (102 g, 966mmol) was added to 20% sodium ethoxide ethanol solution (659 g) with 0 deg C.

mixture with room temperature 1 hour after agitating, 4 hours

4 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、エーテル(600ml)を加えた。

混合物を室温で 6 時間攪拌した後、濾過した。

得られた固体を乾燥し、水(600ml)を加え、酢酸で中和した。

混合物を室温で終夜攪拌した。

析出した結晶を濾取し、乾燥し、2-エチル-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボン酸エチル(142g)を無色結晶として得た。

濾液を減圧下、若干濃縮し、酢酸エチル(1l+500 ml × 3)で抽出した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、析出した結晶を酢酸エチル-エーテルで洗浄し、2-エチル-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボン酸エチル(33g)を無色結晶として得た。

合計:175g。

mp173 deg C.

元素分析値 C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

Calcd:C,55.09;H,6.16;N,14.28.

Found:C,55.10;H,5.99;N,14.37.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38(6H,t,J=7.3Hz), 2.83(2H,q,J=7.6Hz), 4.38(2H,q,J=7.1Hz), 8.74 (1H,s), OH は同定していない。IR(KBr)1750,1651,1584,1493,1285,1223,1175,1157,1073cm<sup>-1</sup>.

#### 【0607】

参考例 192

1,3-ジニトロベンゼン(27.25g、162mmol)、4-クロロフェノール(21.9g)及び炭酸カリウム(24.6g)をDMF(500ml)に混合させ、150 deg C で 12.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(1.3l)を加えた。

混合物を水(600ml+400ml × 5)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(200ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液(200ml)、水(400ml × 2)及び飽和食塩水(200ml)で洗浄した。

was agitated with 90 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ether (600 ml ) was added.

mixture 6 hours after agitating, was filtered with room temperature .

It dried solid which it acquires, it neutralized with acetic acid including water (600 ml ).

mixture overnight stirring was done with room temperature .

It filtered crystal which it precipitated, dried, 2 -ethyl -4-hydroxy -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (142 g ) as colorless crystal .

Under vacuum , it concentrated filtrate somewhat, extracted with ethylacetate (1 l +500ml X 3 ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , it washed crystal which was precipitated with ethylacetate -ether , 2 -ethyl -4- hydroxy -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (33 g ) as colorless crystal .

total :175g.

mp173deg C.

elemental analysis values

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>> doing

Calcd:C, 55.09;H, 6.16;N, 14.28.

Found:C, 55.10;H, 5.99;N, 14.37.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.38 (6 H, t, J=7.3Hz ), 2.83 (2 H, q, J=7.6Hz ), 4.38 (2 H, q, J=7.1Hz ), 8.74 (1 H, s ), as for OH the identification the IR which has not been done (KBr ) 1750, 1651, 1584, 1493, 1285, 1223, 1175, 1157 and 1073 cm <sup>-1</sup>.

#### [0607]

Reference Example 192

1 and 3 -dinitrobenzene (27.25 g, 162mmol ), 4 -chlorophenol (21.9 g ) and mixing potassium carbonate (24.6 g ) to DMF (500 ml ), 12.5 hours it agitated with 150 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (1.3 l ) was added.

mixture water (600 ml +400ml X 5 ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (200 ml ), saturated sodium carbonate aqueous solution (200 ml ), water (400 ml X 2 ) and waswashed with saturated saline (200 ml ).

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理した。

溶媒を減圧下、留去し、4-クロロフェニル 3-ニトロフェニル エーテル(38.4g)を粗茶色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97-7.04(2H,m), 7.29-7.42(3H,m), 7.51(1H,t,J=8.1Hz), 7.79(1H, t,J=2.2Hz), 7.94(1H,ddd,J=8.2,2.1,0.9Hz).

#### 【0608】

##### 参考例 193

4-クロロフェニル 3-ニトロフェニル エーテル(38.4g、154mmol)、塩化カルシウム(8.54g)及び還元鉄(51.6g)を 85%エタノール(400ml)に混合させ、95 deg C で 2.5 時間攪拌した。

セライトを用いて濾過し、濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(1.5l)加えた。

混合物を水(500ml+300ml × 4)及び飽和食塩水(150ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し、3-(4-クロロフェノキシ)アニリン(27.2g)をオレンジ色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70(2H,brs), 6.30-6.46(3H,m), 6.91-6.98(2H,m), 7.10(1H,t,J=7.8Hz), 7.23-7.31(2H,m).

#### 【0609】

##### 参考例 194

4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボン酸エチル(12.7 g、75.5mmol)とトリエチルアミン(10.5ml)を混合させ、オキシ塩化リン(115g)を 0 deg C で加えた。

混合物を 1.5 時間加熱還流した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、クロロホルム(400ml)を加え、氷水に注いだ後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。

分液し、有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルを加え、暫く攪拌した後、濾過した。

It dried organic layer with anhydrous magnesium sulfate , treated with activated carbon .

Under vacuum , it removed solvent , 4 -chlorophenyl 3-nitrophenyl ether jp11 it acquired (38.4 g )roughly as brown color oyl .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 6.97 - 7.04 (2 H, m ), 7.29 - 7.42 (3 H, m ), 7.51 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.79 (1 H, t, J=2.2Hz ), 7.94(1 H, ddd, J=8.2, 2.1, 0.9Hz ).

#### [0608]

##### Reference Example 193

4 -chlorophenyl 3- nitrophenyl ether jp11 (38.4 g, 154mmol ), calcium chloride (8.54 g ) and mixing reduced iron (51.6 g ) to 85% ethanol (400 ml ), 2.5 hours it agitated with 95 deg C.

It filtered making use of celite , under vacuum , concentrated the filtrate , ethylacetate (1.5 l ) added.

mixture water (500 ml +300ml X 4 ) and was washed with saturated saline (150 ml ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =6:1 ), 3 - it acquired (4 -chlorophenoxy ) aniline (27.2 g ) as orange oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 3.70 (2 H, brs ), 6.30 - 6.46 (3 H, m ), 6.91 - 6.98 (2 H, m ), 7.10 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.23 -7.31 (2 H, m ).

#### [0609]

##### Reference Example 194

4 -hydroxy -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl (12.7 g, 75.5mmol ) with mixing triethylamine (10.5 ml ), it added phosphorous oxychloride (115 g ) with 0 deg C.

mixture 1.5 hours heating and refluxing was done.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after pouring to ice water including chloroform (400 ml ), it neutralized with saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution .

separating it did, washed organic layer with saturated saline (100 ml ), dried with the anhydrous magnesium sulfate .

Including silica gel , after agitating for a while, it filtered.

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:エタノール=20:1)で精製し、4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチル(10.3g)を黒色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44(3H,t,J=7.2Hz), 4.47(2H,t,J=7.1Hz), 9.09(1H,s), 9.14(1H,s).

### 【0610】

#### 参考例 195

N-エチル-β-アラニンエチル(8.8g)及びトリエチルアミン(11.5ml)をTHF(400ml)に溶解させ、4-クロロ-5-ピリミジンカルボン酸エチル(10.25g, 54.9mmol)のTHF溶液(100ml)を加えた。

混合物を室温で30分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(600ml)を加えた。

混合物を水(200ml×3)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-エチルアミノ]-5-ピリミジンカルボン酸エチル(9.63g)をオレンジ色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21(3H,t,J=7.1Hz), 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.38(3H,t,J=7.2Hz), 2.73(2H,t,J=7.4Hz), 3.47(2H,q,J=7.1Hz), 3.77(2H,t,J=7.3Hz), 4.14(2H,q,J=7.1Hz), 4.35(2H,q,J=7.2Hz), 8.54(1H,s), 8.58(1H,s).

### 【0611】

#### 参考例 196

水素化ナトリウム(60%:1.43g)をヘキサンで2回洗浄し、エタノール(30ml)を加え、ナトリウムエトキシドエタノール溶液を調整し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-エチルアミノ]-5-ピリミジンカルボン酸エチル(9.59g, 32.5mmol)のエタノール溶液(90ml)に加えた。

混合物を90deg Cで1時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、水(250ml)を加えた後、酢酸で中和した。

混合物を酢酸エチル(600ml)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、8-エチル-5-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](chloroform:ethanol=20:1), 4-chloro-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (10.3 g) as black oil.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.44 (3 H, t, J=7.2Hz), 4.47 (2 H, t, J=7.1Hz), 9.09 (1 H, s), 9.14 (1 H, s).

### [0610]

#### Reference Example 195

N-ethyl-β-alanine ethyl (8.8 g) and melting triethylamine (11.5 ml) in THF (400 ml), 4-chloro-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it added THF solution (100 ml) of (10.25 g, 54.9mmol).

mixture 30 min was agitated with room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (600 ml) was added.

mixture water (200 ml X 3) and was washed with saturated saline (100 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=3:2), 4-[N-(3-ethoxy-3-oxo propyl)-N-ethylamino]-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (9.63 g) as orange oil.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.21 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.38 (3 H, t, J=7.2Hz), 2.73 (2 H, t, J=7.4Hz), 3.47 (2 H, q, J=7.1Hz), 3.77 (2 H, t, J=7.3Hz), 4.14 (2 H, q, J=7.1Hz), 4.35 (2 H, q, J=7.2Hz), 8.54 (1 H, s), 8.58 (1 H, s).

### [0611]

#### Reference Example 196

twice you washed sodium hydride (60%: 1.43 g) with hexane, you adjusted the sodium ethoxide ethanol solution including ethanol (30 ml), 4-[N-(3-ethoxy-3-oxo propyl)-N-ethylamino]-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl added to ethanol solution (90 ml) of (9.59 g, 32.5mmol).

mixture 1 hour was agitated with 90 deg C.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding water (250 ml), it neutralized with acetic acid.

mixture was extracted with ethylacetate (600 ml), organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, 8-ethyl-5-hydroxy-7,8-dihydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine

エチル(7.95g)を粗オレンジ色固体として得た。  
この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20(3H,t,J=7.1Hz), 1.34(3H,t,J=7.1Hz), 3.58(2H,q,J=7.1Hz), 4.29(2H,q,J=7.1Hz), 4.43(2H,s), 8.35(1H,s), 8.43(1H,s), 11.96(1H,br).

### 【0612】

#### 参考例 197

8-エチル-5-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(7.94g, 31.9mmol)を 6 規定塩酸(55ml)に溶解させ、その混合物を 2 時間加熱還流した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた。

混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150ml)及び飽和食塩水で洗浄した。

水層を酢酸エチル(50ml × 4)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、8-エチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.72 g)を淡黄色結晶として得た。

mp54-55 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(3H,t,J=7.2Hz), 2.74(2H,t,J=7.1Hz), 3.65(2H,t,J=7.1Hz), 3.78(2H,q,J=7.2Hz), 8.66(1H,s), 8.75(1H,s).

IR(KBr)1690,1597,1547,1518,1360,1296,1248,1117,1042cm<sup>-1</sup>.

### 【0613】

#### 参考例 198

水素化ナトリウム(60%:0.88g, 22.0mmol)を DMF(30ml)に懸濁させ、4-ブロモチオフェノール(3.78g, 20.0mmol)の DMF 溶液(20ml)を 0 deg C で滴下した。

混合物を 0 deg C で 15 分間攪拌した後、1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(2.82g, 20.0mmol)を 0 deg C で滴下した。

混合物を室温で 30 分間攪拌した。

反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で 3 回、

-6-carboxylic acid ethyl (7.95 g ) roughly as orange solid .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.20 ( 3 H , t , J=7.1Hz ), 1.34 ( 3 H , t , J=7.1Hz ), 3.58 ( 2 H , q , J=7.1Hz ), 4.29 ( 2 H , q , J=7.1Hz ), 4.43 ( 2 H , s ), 8.35 ( 1 H , s ), 8.43 ( 1 H , s ), 11.96 ( 1 H , br ).

### [0612]

#### Reference Example 197

8 -ethyl -5-hydroxy -7, 8-dihydro pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (7.94 g, 31.9mmol ) in 6 normal hydrochloric acid (55 ml ), 2 hours heating and refluxing it did the mixture .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture was washed saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (150 ml ) and with saturated saline .

water layer was extracted with ethylacetate (50 ml X 4 ).

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*1:2\*ethylacetate ), 8 -ethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (3.72 g ) as pale yellow crystal .

mp54-55deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.24 ( 3 H , t , J=7.2Hz ), 2.74 ( 2 H , t , J=7.1Hz ), 3.65 ( 2 H , t , J=7.1Hz ), 3.78 ( 2 H , q , J=7.2Hz ), 8.66 ( 1 H , s ), 8.75 ( 1 H , s ).

IR (KBr ) 1690, 1597, 1547, 1518, 1360, 1296, 1248, 1117 and 1042 cm <sup>-1</sup>.

### [0613]

#### Reference Example 198

Suspension doing sodium hydride (60%: 0.88 g, 22.0mmol ) in DMF (30 ml ), 4 -bromo thiophenol it dripped DMF solution (20 ml ) of (3.78 g, 20.0mmol ) with 0 deg C.

mixture with 0 deg C 15 min after agitating, 1 -fluoro -2-nitrobenzene (2.82 g, 20.0mmol ) wasdripped with 0 deg C.

mixture 30 min was agitated with room temperature .

It diluted reaction mixture with ethylacetate , with water

飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、4-ブロモフェニル-2'-ニトロフェニルスルフィド(6.32g)を黄色針状結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 6.87(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 7.24(1H,ddd,J=8.3,7.1,1.4Hz), 7.38(1H,dd,J=8.2,7.0,1.7Hz), 7.42-7.47(2H,m), 7.58-7.65(2H,m), 8.24(1H,dd,J=8.0,1.4Hz).

#### 【0614】

##### 参考例 199

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(7.06g, 50.0mmol)、3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(5.46g)及びテトラブチルアンモニウムプロミド(0.81g)を 20%水酸化ナトリウム水溶液(35ml)及びトルエン(35ml)に混合させ、100 deg C で 1 時間攪拌した。

酢酸エチル(500ml)を加え、水(250ml × 2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、2-メチル-5-(2-ニトロフェノキシ)ピリジン(11.7g)を粗茶色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.57(3H,s), 7.00(1H,d,J=8.4Hz), 7.15-7.30(3H,m), 7.49-7.58(1H,m), 7.98(1H,d,J=8.4Hz), 8.32(1H,d,J=2.6Hz).

#### 【0615】

##### 参考例 200

4-ブロモフェニル-2-ニトロフェニルスルフィド(8.73g, 28.1mmol)、塩化カルシウム(1.56g)及び還元鉄(9.44g)を 85%エタノール(100ml)に混合させ、95 deg C で 3.5 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml × 2)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラム

washed respectively with thrice , saturated saline .

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , it washed crystal which was precipitated with ethylacetate , 4 -bromophenyl -2&apos;-nitrophenyl sulfide it acquired (6.32 g ) as yellow needle crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 6.87 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz ), 7.24 (1 H, ddd, J=8.3, 7.1, 1.4Hz ), 7.38 (1 H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.7Hz ), 7.42 - 7.47 (2 H, m ), 7.58 - 7.65 (2 H, m ), 8.24 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz ).

#### [0614]

##### Reference Example 199

1 -fluoro -2- nitrobenzene (7.06 g, 50.0mmol ), 3 -hydroxy -6-methylpyridine (5.46 g ) and 20% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (35 ml ) and mixing [tectorabuchiruanmoniumuburomido ] (0.81 g ) to the toluene (35 ml ), 1 hour it agitated with 100 deg C.

Including ethylacetate (500 ml ), water (250 ml X 2 ) and you washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1 ), 2 -methyl -5- it acquired (2 -nitro phenoxy ) pyridine (11.7 g ) roughly as brown color oyl .

this compound above this without refining it used for following reaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 2.57 (3 H, s ), 7.00 (1 H, d, J=8.4Hz ), 7.15 - 7.30 (3 H, m ), 7.49 - 7.58 (1 H, m ), 7.98(1 H, d, J=8.4Hz ), 8.32 (1 H, d, J=2.6Hz ).

#### [0615]

##### Reference Example 200

4 -bromophenyl -2- nitrophenyl -sulfide (8.73 g, 28.1mmol ), calcium chloride (1.56 g ) and mixing reduced iron (9.44 g ) to 85% ethanol (100 ml ), 3.5 hours it agitated with 95 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate under vacuum was concentrated, ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with

クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、2-[*(4-ブロモフェニル)スルファンイル*]アニリン(7.80g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 4.27(2H,brs), 6.71-6.81(2H,m), 6.89-6.96(2H,m), 7.21-7.36(3H,m), 7.43(1H,d,J=7.6Hz).

### 【0616】

#### 参考例 201

2-メチル-5-(2-ニトロフェノキシ)ピリジン(全量)、塩化カルシウム(2.77g)及び還元鉄(16.8g)を85%エタノール(200ml)に混合させ、95 deg Cで3.5時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、2-[*(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ*]アニリン(9.13g)をオレンジ色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.53(3H,s), 3.82(2H,brs), 6.71(1H,td,J=7.6,1.4Hz), 6.80-6.85(2H,m), 7.00(1H,td,J=7.4,1.7Hz), 7.07(1H,d,J=8.4Hz), 7.15(1H,dd,J=8.6,2.8Hz), 8.31(1H,d,J=2.6Hz).

### 【0617】

#### 参考例 202

2-メトキシエチルアミン(11.3g、150mmol)のエタノール溶液(150ml)にアクリル酸エチル(16.5g)を滴下した。

混合物を室温で22.5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、N-(2-メトキシエチル)-β-アラニンエチル(27.3g)を粗黄色オイルとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 1.62(1H,br), 2.52(2H,t,J=6.6Hz), 2.80(2H,t,J=5.1Hz), 2.91(2H,t,J=6.8Hz), 3.36(3H,s), 3.49(2H,t,J=5.2Hz), 4.15(2H,q,J=7.2Hz).

### 【0618】

#### 参考例 203

[shirikagerukaramukomatogurafii](hexane :ethylacetate =1:1), 2 - it acquired [*(4 -bromophenyl ) sulfanyl*] aniline (7.80 g) as pale yellow oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 4.27 (2 H, brs ), 6.71 - 6.81 (2 H, m ), 6.89 - 6.96 (2 H, m ), 7.21 - 7.36 (3 H, m ), 7.43 (1 H, d, J=7.6Hz ).

### 【0616】

#### Reference Example 201

2-methyl -5- (2-nitro phenoxy ) pyridine (total amount ), calcium chloride (2.77 g) and mixing reduced iron (16.8 g) to 85%ethanol (200 ml), 3.5 hours it agitated with 95 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate under vacuum was concentrated, ethylacetate (500 ml) was added.

mixture water (200 ml X 2) and was washed with saturated saline (100 ml).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 2 - it acquired [*(6-methylpyridine -3-yl ) oxy*] aniline (9.13 g) as orange oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.53 (3 H, s ), 3.82 (2 H, brs ), 6.71 (1 H, td, J=7.6, 1.4Hz ), 6.80 - 6.85 (2 H, m ), 7.00 (1 H, td, J=7.4, 1.7Hz ), 7.07 (1 H, d, J=8.4Hz ), 7.15 (1 H, dd, J=8.6, 2.8Hz ), 8.31 (1 H, d, J=2.6Hz ).

### 【0617】

#### Reference Example 202

2-methoxyethyl amine ethyl acrylate (16.5 g) was dripped to ethanol solution (150 ml) of (11.3 g, 150mmol).

mixture 22.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , N-(2-methoxyethyl) -β-be-alanine ethyl it acquired (27.3 g) roughly as yellow oyl .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.62 (1 H, br ), 2.52 (2 H, t, J=6.6Hz ), 2.80 (2 H, t, J=5.1Hz ), 2.91 (2 H, t, J=6.8Hz ), 3.36 (3 H, s ), 3.49 (2 H, t, J=5.2Hz ), 4.15 (2 H, q, J=7.2Hz ).

### 【0618】

#### Reference Example 203

フルフリルアミン(10.7g、110mmol)のエタノール溶液(110ml)にアクリル酸エチル(12.1g)を滴下した。

混合物を室温で3.5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、N-(2-フリルメチル)- $\beta$ -アラニンエチル(20.8g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.68(1H,br), 2.51(2H,t,J=6.6Hz), 2.89(2H,t,J=6.4Hz), 3.79(2H,s), 4.14(2H,q,J=7.1Hz), 6.18(1H,d,J=3.4Hz), 6.31(1H,dd,J=3.0,1.8Hz), 7.36(1H,d,J=1.8Hz).

#### 【0619】

##### 参考例 204

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(20.0g)をDMF(400ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(42ml)及びトシリクロリド(22.9g)を順次加えた。

混合物を室温で2時間攪拌した。

N-(2-メキシエチル)- $\beta$ -アラニンエチル(17.5g)のトルエン溶液(50ml)を加えた。

混合物を室温で4.5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(1000ml)を加えた。

混合物を水(600ml+300ml×2)及び飽和食塩水(150ml)で洗浄した。

有機層を活性炭で処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-(2-メキシエチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(16.8g)を粗茶色オイルとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.24(3H,t,J=7.1Hz), 1.36(3H,t,J=7.1Hz), 2.51(3H,s), 2.73(2H,t,J=7.7Hz), 3.32(3H,s), 3.55-3.69(4H,m), 3.82(2H,t,J=7.3Hz), 4.13(2H,q,J=7.2Hz), 4.32(2H,q,J=7.2Hz), 8.49(1H,s).

#### 【0620】

##### 参考例 205

ethyl acrylate (12.1 g ) was dripped to ethanol solution (110 ml ) of furfuryl amine (10.7 g , 110 mmol ).

mixture 3.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , N- (2 -fural methyl ) - the;be-alanine ethyl it acquired (20.8 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.68 (1 H, br ), 2.51 (2 H, t, J=6.6Hz ), 2.89 (2 H, t, J=6.4Hz ), 3.79 (2 H, s ), 4.14 (2 H, q, J=7.1Hz ), 6.18 (1 H, d, J=3.4Hz ), 6.31 (1 H, dd, J=3.0, 1.8Hz ), 7.36 (1 H, d, J=1.8Hz ).

#### 【0619】

##### Reference Example 204

4 -hydroxy -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (20.0 g ) in DMF (400 ml ), triethylamine (42 ml ) and sequential it added tosyl chloride (22.9 g ).

mixture 2 hours was agitated with room temperature .

N- (2 -methoxyethyl ) - the;be -alanine ethyl toluene solution (50 ml ) of (17.5 g ) was added.

mixture 4.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (1000 ml ) was added.

mixture water (600 ml +300ml X 2 ) and was washed with saturated saline (150 ml ).

It treated organic layer with activated carbon , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1 ), 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) -N- (2 -methoxyethyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (16.8 g ) roughly as brown color oyl .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.24 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.36 (3 H, t, J=7.1Hz ), 2.51 (3 H, s ), 2.73 (2 H, t, J=7.7Hz ), 3.32 (3 H, s ), 3.55 - 3.69 (4 H, m ), 3.82 (2 H, t, J=7.3Hz ), 4.13 (2 H, q, J=7.2Hz ), 4.32 (2 H, q, J=7.2Hz ), 8.49 (1 H, s ).

#### 【0620】

##### Reference Example 205

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(23.1g)を DMF(400ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(44ml)及びトシリクロリド(24.1g)を順次加えた。

混合物を室温で 2 時間攪拌した。

N-(2-フリルメチル)- $\beta$ -アラニンエチル(20.8g、105mmol)のトルエン溶液(50ml)を加えた。

混合物を室温で 14.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(1000ml)を加えた。

混合物を水(600ml+300ml × 2)及び飽和食塩水(150ml)で洗浄した。

有機層を活性炭で処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-(2-フリルメチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(21.5g)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23(3H,t,J=7.1Hz), 1.35(3H,t,J=7.1Hz), 2.54(3H,s), 2.68(2H,t,J=7.1Hz), 3.79(2H,q,J=7.1Hz), 4.12(2H,q,J=7.1Hz), 4.31(2H,q,J=7.0Hz), 4.69(2H,s), 6.23(1H,d,J=3.0Hz), 6.30(1H,dd,J=3.2,1.8Hz), 7.32(1H,d,J=2.0Hz), 8.56(1H,s).

### 【0621】

#### 参考例 206

水素化ナトリウム(60%:2.18g)をヘキサンで洗浄した後、エタノール(50ml)に溶解させ、ナトリウムエトキシドエタノール溶液を調整し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-(2-メトキシエチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(16.8g、49.5mmol)のエタノール溶液(150ml)に滴下した。

混合物を 90 deg C で 70 分間攪拌した。

空冷後、反応混合物を酢酸で中和した。

混合物を減圧下、濃縮し、残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解させた。

混合物を水(250ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

溶媒を減圧下留去し、5-ヒドロキシ-8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミ

4 -hydroxy -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (23.1 g ) in DMF (400 ml ), triethylamine (44 ml ) and sequential it added tosyl chloride (24.1 g ).

mixture 2 hours was agitated with room temperature .

N- (2 -fural methyl ) - the;be -alanine ethyl toluene solution (50 ml ) of (20.8 g, 105mmol ) was added.

mixture 14.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (1000 ml ) was added.

mixture water (600 ml +300ml X 2 ) and was washed with saturated saline (150 ml ).

It treated organic layer with activated carbon , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1 ), 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) -N- (2 -fural methyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (21.5 g ) as brown color oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.23 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.35 (3 H, t, J=7.1Hz ), 2.54 (3 H, s ), 2.68 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.79 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.12 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.31 (2 H, q, J=7.0Hz ), 4.69 (2 H, s ), 6.23 (1 H, d, J=3.0Hz ), 6.30 (1 H, dd, J=3.2, 1.8Hz ), 7.32 (1 H, d, J=2.0Hz ), 8.56 (1 H, s ).

### [0621]

#### Reference Example 206

After washing sodium hydride (60%: 2.18 g ) with hexane , melting in ethanol (50 ml ), you adjusted sodium ethoxide ethanol solution , 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) -N- (2 -methoxyethyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl dripped to ethanol solution (150 ml ) of(16.8 g, 49.5mmol ).

mixture 70 min was agitated with 90 deg C.

After air cooling , reaction mixture was neutralized with acetic acid .

mixture was concentrated under vacuum , residue was melted in ethylacetate (1000 ml ).

mixture water (250 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

solvent under vacuum was removed, 5 -hydroxy -8- (2 -methoxyethyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ]

ジン-6-カルボン酸エチルを得た。

5-ヒドロキシ-8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(全量)を 6 規定塩酸(85ml)に溶解させ、その混合物を 100 deg C で 1 時間攪拌した。

反応混合物を 0 deg C で炭酸ナトリウムを用いて中和した。

水(200ml)を加え、酢酸エチル(500ml+100ml × 4)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1 → 1:1 → 酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.31g)を淡黄色結晶として得た。

2 番晶として、1.96g 得た。

合計:5.27g。

mp62-63 deg C.

元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> として

Calcd:C,59.71;H,6.83;N,18.99.

Found:C,59.72;H,7.02;N,19.02.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.53(3H,s), 2.65(2 H,t,J=7.1Hz), 3.36(3H,s), 3.63(2H,t,J=5.2Hz), 3.73(2H,t,J=7.2Hz), 3.90(2H,t,J=5.1Hz), 8.70(1 H,s).

IR(KBr)1688,1590,1553,1422,1377,1360,1182,119cm<sup>-1</sup>.

## 【0622】

### 参考例 207

水素化ナトリウム(60%:2.62g)をヘキサンで洗浄した後、エタノール(45ml)に溶解させ、ナトリウムエトキシドエタノール溶液を調整し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-(2-フリルメチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(21.5 g, 59.5mmol)のエタノール溶液(135ml)に滴下した。

混合物を 90 deg C で 70 分間攪拌した。

空冷後、反応混合物を酢酸で中和した。

pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl was acquired.

5-hydroxy -8-(2-methoxyethyl)-2-methyl-7,8-dihydro pyrido melting [2 and 3-d] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (total amount) in 6 normal hydrochloric acid (85 ml), 1 hour it agitated mixture with 100 deg C.

reaction mixture was neutralized with 0 deg C making use of sodium carbonate.

Including water (200 ml), it extracted with ethylacetate (500 ml +100ml X 4).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii](hexane:ethylacetate =2:1\*1:1\*ethylacetate), furthermore did recrystallization with ethylacetate-diisopropyl ether jp11, 8-(2-methoxyethyl)-2-methyl-7,8-dihydro pyrido[2 and 3-d] pyrimidine -5(6H)-on it acquired (3.31 g) as pale yellow crystal.

As second crystal, 1.96 g it acquired.

total :5.27g.

mp62-63deg C.

### elemental analysis values

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>> doing

Calcd:C, 59.71;H, 6.83;N, 18.99.

Found:C, 59.72;H, 7.02;N, 19.02.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);δ 2.53 (3 H, s), 2.65 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.36 (3 H, s), 3.63 (2 H, t, J=5.2Hz), 3.73 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.90 (2 H, t, J=5.1Hz), 8.70 (1 H, s).

IR (KBr) 1688, 1590, 1553, 1422, 1377, 1360, 1182 and 1119 cm<sup>-1</sup>.

## [0622]

### Reference Example 207

After washing sodium hydride (60%: 2.62 g) with hexane, melting in ethanol (45 ml), you adjusted sodium ethoxide ethanol solution, 4-[N-(3-ethoxy-3-oxo propyl)-N-(2-furil methyl) amino]-2-methyl-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl dripped to ethanol solution (135 ml) of (21.5 g, 59.5mmol).

mixture 70 min was agitated with 90 deg C.

After air cooling, reaction mixture was neutralized with acetic acid.

混合物を減圧下、濃縮し、残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解させた。

混合物を水(250ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

溶媒を減圧下留去し、8-(2-フリルメチル)-5-ヒドロキシ-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルを得た。

8-(2-フリルメチル)-5-ヒドロキシ-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(全量)を6規定塩酸(100ml)に溶解させ、その混合物を100 deg Cで1時間攪拌した。

反応混合物を0 deg Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和した。

酢酸エチル(400ml)で抽出し、水(200ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1→1:1→1:2)で精製し、8-(2-フリルメチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オノン(308mg)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.59(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.1Hz), 3.63(2H,t,J=7.1Hz), 4.93(2H,s), 6.31-6.36(2H,m), 7.37(1H,t,J=0.9Hz), 8.72(1H,s).

#### 【0623】

##### 参考例 208

1,3-ジニトロベンゼン(8.41g、50.0mmol)、5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン(5.73g)及び炭酸カリウム(7.60g)をDMF(125ml)に混合させ、150 deg Cで18時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml×2)及び飽和食塩水(100ml×3)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

有機層をシリカゲルに通した後、溶媒を減圧下、留去し、2-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)ピリジン(10.3g)を粗黒色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60(3H,s), 7.21(1H,d,J=8.4Hz), 7.28-7.35(2H,m), 7.51(1H,t,J=8.2Hz), 7.78(1H,t,J=2.2Hz), 7.97(1H,ddd,J=8.2,2.

mixture was concentrated under vacuum , residue was melted in ethylacetate (1000 ml ).

mixture water (250 ml ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

solvent under vacuum was removed, 8 - ( 2 -fural methyl ) - 5 -hydroxy -2- methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl was acquired.

8 - ( 2 -fural methyl ) - 5 -hydroxy -2- methyl -7, 8-dihydro pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (total amount ) in 6 normal hydrochloric acid (100 ml ), 1 hour itagitated mixture with 100 deg C.

reaction mixture was neutralized with 0 deg C making use of saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution .

It extracted with ethylacetate (400 ml ), water (200 ml ) and washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*2:1\*1:1\*1:2) , 8 - ( 2 -fural methyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (308 mg ) as the pale yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.59 (3 H, s ), 2.69 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.63 (2 H, t, J=7.1Hz ), 4.93 (2 H, s ), 6.31 - 6.36 (2 H, m ), 7.37(1 H, t, J=0.9Hz ), 8.72 (1 H, s ).

#### [0623]

##### Reference Example 208

1 and 3 -dinitrobenzene (8.41 g, 50.0mmol), 5 -hydroxy -2-methylpyridine (5.73 g) and mixing potassium carbonate (7.60 g) to DMF (125 ml), 18 hours it agitated with 150 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml ) was added.

mixture water (200 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (100 ml X 3 ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

After passing through organic layer to silica gel , under vacuum , it removed solvent , 2 -methyl -5- it acquired (3 -nitro phenoxy ) pyridine (10.3 g) roughly as the black oyl .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.60 (3 H, s ), 7.21 (1 H, d, J=8.4Hz ), 7.28 - 7.35 (2 H, m ), 7.51 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.78 (1 H, t, J=2.2Hz ), 7.97(1 H, ddd,

2,1.1Hz), 8.35(1H,d,J=3.0Hz).

#### 【0624】

##### 参考例 209

1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(7.06g、50.0mmol)、3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(6.54g)及びテトラブチルアンモニウムブロミド(0.81g)を 20%水酸化ナトリウム水溶液(35ml)及びトルエン(35ml)に混合させ、110 deg C で 5 時間攪拌した。

酢酸エチル(500ml)を加え、水(250ml × 2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、2-メチル-5-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン(11.3g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60(3H,s), 6.98-7.06(2H,m), 7.15-7.26(1H,m), 7.34(1H,dd,J=8.4, 2.8Hz), 8.18-8.26(2H,m), 8.36(1H,d,J=2.8Hz).

#### 【0625】

##### 参考例 210

1,3-ジニトロベンゼン(17.0g、101mmol)、3-クロロフェノール(15.6g)及び炭酸カリウム(21.0g)を D MF(250ml)に混合させ、150 deg C で 13.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 0ml)を加えた。

混合物を水(600ml × 2)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(200ml × 2)、水(300ml)及び飽和食塩水(150ml × 3)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、1-(3-クロロフェノキシ)-3-ニトロベンゼン(27.1g)を粗黒色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95(1H,ddd,J=8.1, 2.2,1.1Hz), 7.06(1H,t,J=2.2Hz), 7.17-7.38(3H, m), 7.52(1H,t,J=8.2Hz), 7.82(1H,t,J=2.2Hz), 7.99(1H,ddd,J=8.2,2.1,0.8Hz).

#### 【0626】

J=8.2, 2.2, 1.1Hz ), 8.35 ( 1 H, d, J=3.0Hz ).

#### [0624]

##### Reference Example 209

1 -fluoro -4- nitrobenzene (7.06 g, 50.0mmol ), 3 -hydroxy -6-methylpyridine (6.54 g ) and 20% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (35 ml ) and mixing [tetorabuchiruanmoniumuburomido ] (0.81 g ) to the toluene (35 ml ), 5 hours it agitated with 110 deg C.

Including ethylacetate (500 ml ), water (250 ml X 2 ) and you washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1 ), 2 -methyl -5- it acquired (4 -nitro phenoxy ) pyridine (11.3 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.60 (3 H, s), 6.98 - 7.06 (2 H, m), 7.15 - 7.26 (1 H, m), 7.34 (1 H, dd, J=8.4, 2.8Hz ), 8.18 -8.26 (2 H, m), 8.36 (1 H, d, J=2.8Hz ).

#### [0625]

##### Reference Example 210

1 and 3 -dinitrobenzene (17.0 g, 101mmol ), 3 -chlorophenol (15.6 g ) and mixing potassium carbonate (21.0 g ) to DMF (250 ml ), 13.5 hours it agitated with 150 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (1000 ml ) was added.

mixture water (600 ml X 2 ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (200 ml X 2 ), water (300 ml ) and was washed with saturated saline (150 ml X 3 ).

It dried organic layer with anhydrous magnesium sulfate , treated with activated carbon .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 ), 1 - (3 -chlorophenoxy ) - 3 -nitrobenzene it acquired (27.1 g ) roughly as black oyl .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 6.95 (1 H,ddd, J=8.1, 2.2, 1.1Hz ), 7.06 (1 H, t, J=2.2Hz ), 7.17 - 7.38 (3 H, m), 7.52 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.82 (1 H, t, J=2.2Hz ), 7.99(1 H,ddd, J=8.2, 2.1, 0.8Hz ).

#### [0626]

## 参考例 211

1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(7.06g、50.0mmol)、4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール(9.61g)及びテトラブチルアンモニウムプロミド(0.81g)を20%水酸化ナトリウム水溶液(35ml)及びトルエン(70ml)に混合させ、110 deg Cで8時間攪拌した。

酢酸エチル(500ml)を加え、水(200ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(150ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を再結晶(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)で精製し、4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル 4-ニトロフェニル エーテル(9.47g)を黄色結晶として得た。

mp147-150 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04-7.12(2H,m), 7.18-7.29(4H,m), 7.43-7.50(2H,m), 7.85(1H,s), 8.21-8.29(2H,m).

## 【0627】

## 参考例 212

1,3-ジニトロベンゼン(8.40g、50.0mmol)、4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール(9.61g)及び炭酸カリウム(10.4g)をDMF(125ml)に混合させ、150 deg Cで12時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(300ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(200ml)、水(300ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液(200ml)及び飽和食塩水(200ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル 3-ニトロフェニル エーテル(9.33g)を粗茶色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16-7.28(4H,m), 7.35-7.48(3H,m), 7.54(1H,t,J=8.2Hz), 7.83-7.84(2H,m), 8.00(1H,ddd,J=8.2,1.9,0.8Hz).

## 【0628】

## 参考例 213

## Reference Example 211

1-fluoro -4- nitrobenzene (7.06 g, 50.0mmol ), 4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenol (9.61 g ) and 20% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (35 ml ) and mixing [tetorabuchiruanmoniumuburomido ] (0.81 g )to toluene (70 ml ), 8 -hour it agitated with 110 deg C.

Including ethylacetate (500 ml ), water (200 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (150 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with the recrystallization (ethylacetate -diisopropyl ether jp11 ), 4 - it acquired (1 H-imidazole -1- yl ) phenyl 4- nitrophenyl ether jp11 (9.47 g ) as yellow crystal .

mp147-150deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 7.04 - 7.12 (2 H, m ), 7.18 - 7.29 (4 H, m ), 7.43 - 7.50 (2 H, m ), 7.85 (1 H, s ),8.21 - 8.29 (2 H, m ).

## [0627]

## Reference Example 212

1 and 3 -dinitrobenzene (8.40 g, 50.0mmol ), 4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenol (9.61 g ) and mixing potassium carbonate (10.4 g ) to the DMF (125 ml ), 12 hours it agitated with 150 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml ) was added.

mixture water (300 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (200 ml ), water (300 ml ), saturated sodium carbonate aqueous solution (200 ml ) and waswashed with saturated saline (200 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 4 - it acquired (1 H-imidazole -1- yl ) phenyl 3- nitrophenyl ether jp11 (9.33 g )roughly as brown color oyl .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 7.16 - 7.28 (4 H, m ), 7.35 - 7.48 (3 H, m ), 7.54 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.83 - 7.84 (2 H, m ),8.00 (1 H, ddd, J=8.2, 1.9, 0.8Hz ).

## [0628]

## Reference Example 213

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(3.83g)、2-ヒドロキシジベンゾ[b,d]フラン(5.00g、27.1mmol)及びテトラブチルアンモニウムブロミド(0.44g)を10%水酸化ナトリウム水溶液(45ml)及びトルエン(45ml)に混合させ、115 deg Cで13.5時間攪拌した。

酢酸エチル(300ml)を加え、水(100ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を再結晶(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)で精製し、2-(2-ニトロフェノキシ)ジベンゾ[b,d]フラン(8.09g)を淡黄色結晶として得た。

mp119-123 deg C.

元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>として

Calcd:C,70.82;H,3.63;N,4.59.

Found:C,70.64;H,3.53;N,4.44.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 6.98(1H,dd,J=8.5,1.1Hz), 7.14-7.23(2H,m), 7.34(1H,td,J=7.3,1.2Hz), 7.44-7.61(4H,m), 7.65(1H,d,J=2.6Hz), 7.88(1H,dd,J=7.7,0.7Hz), 7.98(1H,dd,J=8.0,1.8Hz).

### 【0629】

#### 参考例 214

1,3-ジニトロベンゼン(4.27g、25.4mmol)、2-ヒドロキシジベンゾ[b,d]フラン(5.15g)及び炭酸カリウム(5.27g)をDMF(65ml)に混合させ、150 deg Cで12時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、活性炭で処理した。

溶媒を減圧下、留去し、2-(3-ニトロフェノキシ)ジベンゾ[b,d]フラン(7.11g)を粗茶色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19(1H,dd,J=8.8,2.6Hz), 7.31-7.39(2H,m), 7.49(1H,t,J=8.2Hz), 7.

1 -fluoro -2- nitrobenzene (3.83 g ), 2 -hydroxy di benzo [b, d ] furan (5.00 g, 27.1mmol ) and 10% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (45 ml ) and mixing the[tetorabuchiruanmoniumuburomido ] (0.44 g ) to toluene (45 ml ), 13.5 hours it agitated with 115 deg C.

Including ethylacetate (300 ml ), water (100 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml ), water (100 ml ) and youwashed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with the recrystallization (ethylacetate -diisopropyl ether jp11 ), 2 - it acquired (2 -nitro phenoxy ) di benzo [b, d ] furan (8.09 g ) as pale yellow crystal .

mp119-123deg C.

elemental analysis values

C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> doing

Calcd:C, 70.82;H, 3.63;N, 4.59.

Found:C, 70.64;H, 3.53;N, 4.44.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 6.98 (1 H, dd, J=8.5, 1.1Hz ), 7.14 - 7.23 (2 H, m ), 7.34 (1 H, td, J=7.3, 1.2Hz ), 7.44 - 7.61 (4 H, m ), 7.65(1 H, d, J=2.6Hz ), 7.88 (1 H, dd, J=7.7, 0.7Hz ), 7.98 (1 H, dd, J=8.0, 1.8Hz ).

### [0629]

#### Reference Example 214

1 and 3 -dinitrobenzene (4.27 g, 25.4mmol ), 2 -hydroxy di benzo [b, d ] furan (5.15 g ) and mixing potassium carbonate (5.27 g ) to DMF (65 ml ), 12 hours it agitated with 150 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml ), water (100 ml ) and was washed with saturated saline (50 ml ).

It dried organic layer with anhydrous sodium sulfate , treated with activated carbon .

Under vacuum , it removed solvent , 2 - it acquired (3 -nitro phenoxy ) di benzo [b, d ] furan (7.11 g ) roughly as brown color oyl .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 7.19 (1 H, dd, J=8.8, 2.6Hz ), 7.31 - 7.39 (2 H, m ), 7.49 (1 H,

50(1H,td,J=7.6,1.2Hz), 7.59-7.66(3H,m), 7.79(1H,t,J=2.2Hz), 7.88-7.95(2H,m).

## 【0630】

## 参考例 215

2-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)ピリジン(10.27g、44.6mmol)、塩化カルシウム(2.48g)及び還元鉄(15.0g)を 85%エタノール(180ml)に混合させ、90 deg C で 4 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml × 2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、3-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(6.79g)を赤茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.54(3H,s), 3.72(2H,brs), 6.30(1H,t,J=2.4Hz), 6.35(1H,ddd,J=8.3,2.3,0.8Hz), 6.43(1H,ddd,J=7.9,2.2,0.8Hz), 7.07-7.12(2H,m), 7.23(1H,dd,J=8.6,2.9Hz), 8.30(1H,d,J=2.7Hz).

## 【0631】

## 参考例 216

2-メチル-5-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン(11.25g、48.9mmol)、塩化カルシウム(2.71g)及び還元鉄(16.4g)を 85%エタノール(200ml)に混合させ、90 deg C で 3 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml × 2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、固体の残渣を再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(8.83g)を淡黄色結晶として得た。

mp103-105 deg C.

元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O として

t, J=8.2Hz ), 7.50 (1 H, td, J=7.6, 1.2Hz ), 7.59 - 7.66(3 H, m ), 7.79 (1 H, t, J=2.2Hz ), 7.88 - 7.95 (2 H, m ).

## [0630]

## Reference Example 215

2-methyl -5- (3-nitro phenoxy ) pyridine (10.27 g, 44.6mmol), calcium chloride (2.48 g) and mixing reduced iron (15.0 g) to 85%ethanol (180 ml), 4 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml) was added.

mixture water (200 ml X 2) and was washed with saturated saline (100 ml).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1), 3 - it acquired [(6-methylpyridine -3- yl ) oxy ] aniline (6.79 g) as reddish brown oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);δ 2.54 (3 H, s), 3.72 (2 H, brs), 6.30 (1 H, t, J=2.4Hz), 6.35 (1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 0.8Hz), 6.43 (1 H, ddd, J=7.9, 2.2, 0.8Hz), 7.07 - 7.12(2 H, m), 7.23 (1 H, dd, J=8.6, 2.9Hz), 8.30 (1 H, d, J=2.7Hz).

## [0631]

## Reference Example 216

2-methyl -5- (4-nitro phenoxy ) pyridine (11.25 g, 48.9mmol), calcium chloride (2.71 g) and mixing reduced iron (16.4 g) to 85%ethanol (200 ml), 3 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml) was added.

mixture water (200 ml X 2) and was washed with saturated saline (100 ml).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue of solid with recrystallization (ethylacetate -hexane), 4 - it acquired [(6-methylpyridine -3- yl ) oxy ] aniline (8.83 g) as pale yellow crystal .

mp103 -105deg C.

elemental analysis values

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O doing

Calcd:C,71.98;H,6.04;N,13.99.

Found:C,71.68;H,5.81;N,14.07.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.51(3H,s), 3.60(2H,brs), 6.65-6.70(2H,m), 6.83-6.88(2H,m), 7.05(1H,d,J=8.4Hz), 7.12(1H,dd,J=8.6,3.2Hz), 8.24(1H,d,J=3.0Hz).

### 【0632】

#### 参考例 217

1-(3-クロロフェノキシ)-3-ニトロベンゼン(全量)、塩化カルシウム(5.60g)及び還元鉄(33.9g)を85%エタノール(400ml)に混合させ、90 deg Cで3時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(1000ml)を加えた。

混合物を水(400ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(250ml×2)、飽和炭酸ナトリウム水溶液(200ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(20.3g)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.72(2H,brs), 6.33(1H,t,J=2.2Hz), 6.37-6.49(2H,m), 6.87-7.26(5H,m).

### 【0633】

#### 参考例 218

4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル 4-ニトロフェニル エーテル(9.28g, 33.0mmol)、塩化カルシウム(1.83g)及び還元鉄(11.1g)を85%エタノール(130ml)に混合させ、90 deg Cで13時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、固体の残渣を再結晶(酢酸エチル-ジイソプロピル)で精製し、4-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]アニリン(2.64g)

Calcd:C, 71.98;H, 6.04;N, 13.99.

Found:C, 71.68;H, 5.81;N, 14.07.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.51 ( 3 H, s ), 3.60 ( 2 H, brs ), 6.65 - 6.70 ( 2 H, m ), 6.83 - 6.88 ( 2 H, m ), 7.05(1 H, d, J=8.4Hz ), 7.12 ( 1 H, dd, J=8.6, 3.2Hz ), 8.24 ( 1 H, d, J=3.0Hz ).

### 【0632】

#### Reference Example 217

1 -( 3 -chlorophenoxy ) - 3 -nitrobenzene (total amount ), calcium chloride (5.60 g ) and mixing reduced iron (33.9 g ) to 85%ethanol (400 ml ), 3 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (1000 ml ) was added.

mixture water (400 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (250 ml X 2 ), saturated sodium carbonate aqueous solution (200 ml ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1 ), 3 - it acquired (3 -chlorophenoxy ) aniline (20.3 g ) as brown color oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 3.72 ( 2 H, brs ), 6.33 ( 1 H, t, J=2.2Hz ), 6.37 - 6.49 ( 2 H, m ), 6.87 - 7.26 ( 5 H, m ).

### 【0633】

#### Reference Example 218

4 - ( 1 H-imidazole -1- yl ) phenyl 4- nitrophenyl ether jp11 (9.28 g, 33.0mmol ), calcium chloride (1.83 g ) and mixing reduced iron (11.1 g ) to 85%ethanol (130 ml ), 13 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue of solid with recrystallization (ethylacetate -diisopropyl ), 4 - it acquired [4 - ( 1 H-imidazole -1- yl ) phenoxy ] aniline (2.64

を無色結晶として得た。

mp133-134 deg C.

元素分析値  $C_{15}H_{13}N_3O \cdot 0.2H_2O$  として

Calcd:C,70.68;H,5.30;N,16.49.

Found:C,70.85;H,5.55;N,16.36.

$^1H$ -NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.64(2H,brs), 6.68-6.73(2H,m), 6.87-6.92(2H,m), 6.98-7.03(2H,m), 7.19-7.21(2H,m), 7.26-7.31(2H,m), 7.77(1H,s).

#### 【0634】

##### 参考例 219

4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル 3-ニトロフェニル エーテル(9.31g, 33.1mmol)、塩化カルシウム(1.84g)及び還元鉄(11.1g)を 85%エタノール(130ml)に混合させ、90 deg C で 4 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルで再結晶を行い、3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]アニリン(7.49g)を無色結晶として得た。

mp156-158 deg C.

元素分析値  $C_{15}H_{13}N_3O$  として

Calcd:C,71.70;H,5.21;N,16.72.

Found:C,71.55;H,5.05;N,16.81.

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75(2H,brs), 6.35-6.50(3H,m), 7.06-7.37(7H,m), 7.79(1H,s).

#### 【0635】

##### 参考例 220

2-(2-ニトロフェノキシ)ジベンゾ[b,d]フラン(7.99g, 26.2mmol)、塩化カルシウム(1.45g)及び還元

g ) as colorless crystal .

mp133-134deg C.

elemental analysis values

$C_{15}H_{13}N_3O \cdot 0.2H_2O$  doing

Calcd:C, 70.68;H, 5.30;N, 16.49.

Found:C, 70.85;H, 5.55;N, 16.36.

$^1H$ -nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 3.64 (2 H, brs ), 6.68 - 6.73 (2 H, m ), 6.87 - 6.92 (2 H, m ), 6.98 - 7.03 (2 H, m ), 7.19 - 7.21 (2 H, m ), 7.26 - 7.31 (2 H, m ), 7.77 (1 H, s ).

#### [0634]

##### Reference Example 219

4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenyl 3- nitrophenyl ether jp11 (9.31 g, 33.1mmol ), calcium chloride (1.84 g) and mixing reduced iron (11.1 g ) to 85%ethanol (130 ml ), 4 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:2\*ethylacetate ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl , 3 - it acquired [4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenoxy ] aniline (7.49 g ) as colorless crystal .

mp156-158deg C.

elemental analysis values

$C_{15}H_{13}N_3O$  doing

Calcd:C, 71.70;H, 5.21;N, 16.72.

Found:C, 71.55;H, 5.05;N, 16.81.

$^1H$ -nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 3.75 (2 H, brs ), 6.35 - 6.50 (3 H, m ), 7.06 - 7.37 (7 H, m ), 7.79 (1 H, s ).

#### [0635]

##### Reference Example 220

2 -(2 -nitro phenoxy ) di benzo [b, d ] furan (7.99 g, 26.2mmol ), calcium chloride (1.45 g ) and mixing reduced

鉄(8.77g)を 85%エタノール(100ml)に混合させ、90 deg Cで2時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1及び塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、2-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルオキシ)アニリン(4.15g)を無色結晶として得た。

mp103-104 deg C.

元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>として

Calcd:C,78.53;H,4.76;N,5.09.

Found:C,78.57;H,5.03;N,5.16.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.89(2H,brs), 6.72 (1H,ddd,J=8.3,6.9,1.5Hz), 6.84-6.89(2H,m), 6.99(1H,td,J=7.5,1.5Hz), 7.16(1H,dd,J=9.2,2.6Hz), 7.31(1H,td,J=7.5,1.3Hz), 7.41-7.58(4H,m), 7.86(1H,d,J=7.0Hz).

### [0636]

#### 参考例 221

2-(3-ニトロフェノキシ)ジベンゾ[b,d]フラン(7.99g, 26.2mmol)、塩化カルシウム(1.29g)及び還元鉄(7.79g)を 85%エタノール(100ml)に混合させ、90 deg Cで3時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml×2)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、3-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルオキシ)アニリン(5.48g)を淡黄色結晶として得た。

iron (8.77 g ) to 85% ethanol (100 ml ), 2 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml ), water (100 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 and basic :hexane :ethylacetate =4 : 1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -hexane , 2 - it acquired (di benzo [b, d ] furan -2- yloxy ) aniline (4.15 g ) as colorless crystal .

mp103 -104deg C.

elemental analysis values

C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> doing

Calcd:C, 78.53;H, 4.76;N, 5.09.

Found:C, 78.57;H, 5.03;N, 5.16.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 3.89 (2 H, brs ), 6.72 (1 H, ddd, J=8.3, 6.9, 1.5Hz ), 6.84 - 6.89 (2 H, m ), 6.99 (1 H, td, J=7.5, 1.5Hz ), 7.16 (1 H, dd, J=9.2, 2.6Hz ), 7.31(1 H, td, J=7.5, 1.3Hz ), 7.41 - 7.58 (4 H, m ), 7.86 (1 H, d, J=7.0Hz ).

### [0636]

#### Reference Example 221

2 - (3 -nitro phenoxy ) di benzo [b, d ] furan (7.99 g, 26.2mmol ), calcium chloride (1.29 g ) and mixing reduced iron (7.79 g ) to 85% ethanol (100 ml ), 3 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 \*3:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 3 - it acquired (di benzo [b, d ] furan -2- yloxy ) aniline (5.48 g ) as pale yellow crystal .

mp94-95 deg C.

元素分析値  $C_{18}H_{13}NO_2$  として

Calcd:C,78.53;H,4.76;N,5.09.

Found:C,78.22;H,4.49;N,4.99.

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.69(2H,brs), 6.33(1H,t,J=2.2Hz), 6.38-6.44(2H,m), 7.10(1H,t,J=8.1Hz), 7.17(1H,dd,J=9.0,2.4Hz), 7.32(1H,td,J=7.4,1.4Hz), 7.46(1H,td,J=7.7,1.5Hz), 7.51-7.60(3H,m), 7.88(1H,d,J=8.0Hz).

#### 【0637】

##### 参考例 222

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(5.41g)、4-フェニル-1H-イミダゾール(5.53g, 38.4mmol)、炭酸カリウム(7.95g)及び酸化銅(II)をピリジン(40ml)に混合させ、125 deg C で 13 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)及び活性炭を加え、その混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml × 2)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)で精製し、析出した結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、1-(2-ニトロフェニル)-4-フェニル-1H-イミダゾール(7.66g)を茶色結晶として得た。

mp136-138 deg C.

元素分析値  $C_{15}H_{11}N_3O_2$  として

Calcd:C,67.92;H,4.18;N,15.84.

Found:C,67.95;H,4.14;N,15.82.

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24-7.45(4H,m), 7.53(1H,dd,J=7.7,1.5Hz), 7.64(1H,td,J=7.8,1.6Hz), 7.67(1H,d,J=1.4Hz), 7.75(1H,dd,J=7.6,1.4Hz), 7.79-7.84(2H,m), 8.04(1H,dd,J=7.8,1.6Hz).

#### 【0638】

mp94-95deg C.

elemental analysis values

C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> doing

Calcd:C, 78.53;H, 4.76;N, 5.09.

Found:C, 78.22;H, 4.49;N, 4.99.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de  
3.69 ( 2 H, brs ), 6.33 ( 1 H, t, J=2.2Hz ), 6.38 - 6.44 ( 2 H, m ),  
7.10 ( 1 H, t, J=8.1Hz ), 7.17 ( 1 H, dd, J=9.0, 2.4Hz ), 7.32(1  
H, td, J=7.4, 1.4Hz ), 7.46 ( 1 H, td, J=7.7, 1.5Hz ), 7.51 - 7.60  
( 3 H, m ), 7.88 ( 1 H, d, J=8.0Hz ).

#### 【0637】

##### Reference Example 222

1 -fluoro -2- nitrobenzene (5.41 g ), 4 -phenyl -1H-imidazole (5.53 g, 38.4mmol ), potassium carbonate (7.95 g ) and mixing copper (II ) oxide to pyridine (40 ml ), 13 hours it agitated with 125 deg C.

Including ethylacetate (100 ml ) and activated carbon , mixture 1.5 hours was agitatedwith room temperature .

It filtered reaction mixture with celite , washed with ethylacetate .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*2:1 ), it washed crystal which was precipitated with diisopropyl ether jp11 , 1 - ( 2 -nitrophenyl )- 4 -phenyl -1H-imidazole it acquired (7.66 g ) as brown color crystal .

mp136-138deg C.

elemental analysis values

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> doing

Calcd:C, 67.92;H, 4.18;N, 15.84.

Found:C, 67.95;H, 4.14;N, 15.82.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de  
7.24 - 7.45 ( 4 H, m ), 7.53 ( 1 H, dd, J=7.7, 1.5Hz ), 7.64 ( 1 H,  
td, J=7.8, 1.6Hz ), 7.67 ( 1 H, d, J=1.4Hz ), 7.75 ( 1 H, dd,  
J=7.6, 1.4Hz ), 7.79- 7.84 ( 2 H, m ), 8.04 ( 1 H, dd, J=7.8,  
1.6Hz ).

#### 【0638】

## 参考例 223

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(7.06g、50.0mmol)、2-メチル-5-ベンゾチアゾロール(8.67g)及びテトラブチルアンモニウムブロミド(0.81g)を10%水酸化ナトリウム水溶液(60ml)及びトルエン(60ml)に混合させ、120 deg Cで12時間攪拌した。

酢酸エチル(500ml)を加え、水(200ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(200ml)、水(200ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を再結晶(酢酸エチル)で精製し、2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル 2-ニトロフェニル エーテル(12.6g)を灰色結晶として得た。

mp106-107 deg C.

元素分析値  $C_{14}H_{10}N_2O_3S$  として

Calcd:C,58.73;H,3.52;N,9.78.

Found:C,58.88;H,3.49;N,9.64.

$^1H$ -NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.83(3H,s), 7.07(1H,dd,J=8.4,1.2Hz), 7.14(1H,dd,J=8.7,2.4Hz), 7.23(1H,ddd,J=8.1,7.5,0.6Hz), 7.52(1H,ddd,J=8.1,7.5,1.5Hz), 7.56(1H,d,J=2.7Hz), 7.81(1H,d,J=8.4Hz), 7.99(1H,dd,J=8.0,1.7Hz).

## 【0639】

## 参考例 224

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(7.06g、50.0mmol)、1-フェニルピペラジン(8.52g)及び炭酸カリウム(8.29g)をDMF(100ml)に混合させ、室温で22.5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml×2)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を再結晶(酢酸エチル)で精製し、1-(2-ニトロフェニル)-4-フェニルピペラジン(10.5g)をオレンジ色結晶として得た。

mp109-111 deg C.

元素分析値  $C_{16}H_{17}N_3O_2$  として

## Reference Example 223

1-fluoro -2- nitrobenzene (7.06 g, 50.0mmol ), 2 -methyl -5-[benzochiazorooru ] (8.67 g ) and 10% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (60 ml ) and mixing [tectorabuchiruanmoniumuburomido ] (0.81 g ) to toluene (60 ml ), 12 hours it agitated with 120 deg C.

Including ethylacetate (500 ml ), water (200 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (200 ml ), water (200 ml ) and youwashed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with the recrystallization (ethylacetate ), 2 -methyl -1, 3- benzothiazole -5-yl 2- nitrophenyl ether jp11 it acquired (12.6 g ) as ash color crystal .

mp106-107deg C.

elemental analysis values

$C_{14}H_{10}N_2O_3S$  doing

Calcd:C, 58.73;H, 3.52;N, 9.78.

Found:C, 58.88;H, 3.49;N, 9.64.

$<sup>1</sup>H-nmr$  (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 2.83 (3 H, s ), 7.07 (1 H, dd, J=8.4, 1.2 Hz ), 7.14 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz ), 7.23 (1 H, ddd, J=8.1, 7.5, 0.6 Hz ), 7.52 (1 H, ddd, J=8.1, 7.5, 1.5 Hz ), 7.56 (1 H, d, J=2.7 Hz ), 7.81 (1 H, d, J=8.4 Hz ), 7.99 (1 H, dd, J=8.0, 1.7 Hz ).

## [0639]

## Reference Example 224

1-fluoro -2- nitrobenzene (7.06 g, 50.0mmol ), 1 -phenyl piperazine (8.52 g ) and mixing potassium carbonate (8.29 g ) to DMF (100 ml ), 22.5 hours it agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml ) was added.

mixture water (200 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with the recrystallization (ethylacetate ), 1 - (2 -nitrophenyl ) -4 -phenyl piperazine it acquired (10.5 g ) as orange crystal .

mp109-111deg C.

elemental analysis values

$C_{16}H_{17}N_3O_2$

doing

Calcd:C,67.83;H,6.05;N,14.83.

Found:C,67.76;H,5.90;N,14.64.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.22-3.25(4H,m), 3.33-3.36(4H,m), 6.90(1H,tt,J=7.4,0.9Hz), 6.94-6.99(2H,m), 7.08(1H,ddd,J=8.3,7.1,1.2Hz), 7.20 (1H,dd,J=8.3,1.1Hz), 7.27-7.33(2H,m), 7.51(1 H,ddd,J=8.4,7.2,1.6Hz), 7.79(1H,dd,J=8.3,1.7H z).

#### 【0640】

##### 参考例 225

1-(2-ニトロフェニル)-4-フェニル-1H-イミダゾール(7.40g、27.9mmol)、塩化カルシウム(1.55g)及び還元鉄(7.79g)を85%エタノール(100ml)に混合させ、90 deg Cで3.5時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml×2)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)で精製し、酢酸エチル-ジソプロピルエーテルで再結晶を行い、2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)アニリン(4.69g)を無色結晶として得た。

mp119-121 deg C.

元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>として

Calcd:C,76.57;H,5.57;N,17.86.

Found:C,76.56;H,5.37;N,18.03.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75(2H,brs), 6.84 (1H,td,J=7.6,1.4Hz), 6.86(1H,d,J=7.6Hz), 7.15-7.32(3H,m), 7.37-7.45(3H,m), 7.69(1H,d,J=0.8 Hz), 7.82-7.86(2H,m).

#### 【0641】

##### 参考例 226

2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル 2-ニトロフェニル エーテル(11.2g、39.1mmol)、塩化カルシウム(2.17g)及び還元鉄(10.9g)を 85%エタノール(150ml)に混合させ、90 deg Cで3.5時間攪拌した。

Calcd:C, 67.83;H, 6.05;N, 14.83.

Found:C, 67.76;H, 5.90;N, 14.64.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 3.22 - 3.25 (4 H, m ), 3.33 - 3.36 (4 H, m ), 6.90 (1 H, tt, J=7.4, 0.9Hz ), 6.94 - 6.99 (2 H, m ), 7.08 (1 H, ddd, J=8.3, 7.1, 1.2Hz ), 7.20 (1 H, dd, J=8.3, 1.1Hz ), 7.27 - 7.33 (2 H, m ), 7.51 (1 H, ddd, J=8.4, 7.2, 1.6Hz ), 7.79 (1 H, dd, J=8.3, 1.7Hz ).

#### [0640]

##### Reference Example 225

1 - (2 -nitrophenyl ) - 4 -phenyl -1H-imidazole (7.40 g, 27.9mmol ), calcium chloride (1.55 g ) and mixing reduced iron (7.79 g ) to 85%ethanol (100 ml ), 3.5 hours it agitated with 90 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , washed with ethylacetate .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:1 ), did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 2 - it acquired (4 -phenyl -1H-imidazole -1- yl ) aniline (4.69 g ) as colorless crystal .

mp119-121deg C.

elemental analysis values

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> doing

Calcd:C, 76.57;H, 5.57;N, 17.86.

Found:C, 76.56;H, 5.37;N, 18.03.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 3.75 (2 H, brs ), 6.84 (1 H, td, J=7.6, 1.4Hz ), 6.86 (1 H, d, J=7.6Hz ), 7.15 - 7.32 (3 H, m ), 7.37 - 7.45(3 H, m ), 7.69 (1 H, d, J=0.8Hz ), 7.82 - 7.86 (2 H, m ).

#### [0641]

##### Reference Example 226

2 -methyl -1, 3- benzothiazole -5-yl 2- nitrophenyl ether jp11 (11.2 g, 39.1mmol ), calcium chloride (2.17 g ) and mixing reduced iron (10.9 g ) to 85% ethanol (150 ml ), 3.5 hours it agitated with 90 deg C.

拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(250ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、2-[2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)オキシ]アニリン(7.74g)を無色結晶として得た。

mp81-83 deg C.

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS として

Calcd:C,65.60;H,4.72;N,10.93.

Found:C,65.68;H,4.96;N,10.91.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.81(3H,s), 3.81(2 H,brs), 6.72(1H,td,J=7.6,1.6Hz), 6.84(1H,dd,J=7.7,1.5Hz), 6.90(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 7.00(1H,t d,J=7.5,1.2Hz), 7.84(1H,dd,J=8.8,2.6Hz), 7.50 (1H,d,J=2.6Hz), 7.72(1H,d,J=8.4Hz).

#### 【0642】

##### 参考例 227

1-(2-ニトロフェニル)-4-フェニルピペラジン(10.22 g, 36.1mmol)、塩化カルシウム(2.00g)及び還元鉄(10.1g)を 85%エタノール(150ml)に混合させ、90 deg C で 3 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)アニリン(3.40g)を淡黄色結晶として得た。

mp123-125 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , washed with ethylacetate .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml ) was added.

mixture water (250 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1 ), did recrystallization with ethylacetate -hexane , 2 - it acquired [ (2 -methyl -1, 3- benzothiazole -5-yl ) oxy ] aniline (7.74 g ) as colorless crystal .

mp81-83deg C.

elemental analysis values

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS doing

Calcd:C, 65.60;H, 4.72;N, 10.93.

Found:C, 65.68;H, 4.96;N, 10.91.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.81 (3 H, s ), 3.81 (2 H, brs ), 6.72 (1 H, td, J=7.6, 1.6Hz ), 6.84 (1 H, dd, J=7.7, 1.5Hz ), 6.90 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 7.00 (1 H, td, J=7.5, 1.2Hz ), 7.84 (1 H, dd, J=8.8, 2.6Hz ), 7.50 (1 H, d, J=2.6Hz ), 7.72 (1 H, d, J=8.4Hz ).

#### [0642]

##### Reference Example 227

1 - (2 -nitrophenyl ) - 4 -phenyl piperazine (10.22 g, 36.1mmol ), calcium chloride (2.00 g ) and mixing reduced iron (10.1 g ) to 85%ethanol (150 ml ), 3 hours it agitated with 90 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , washed with ethylacetate .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml ) was added.

mixture water (200 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 ), did recrystallization with ethylacetate -hexane , 2 - it acquired (4 -phenyl -1- piperazinyl ) aniline (3.40 g ) as pale yellow crystal .

mp123-125deg C.

元素分析値 C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> として

Calcd:C,75.85;H,7.56;N,16.59.

Found:C,75.48;H,7.56;N,16.30.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.08(4H,t,J=5.0Hz), 3.34(4H,t,J=4.8Hz), 4.00(2H,brs), 6.74-7.07(7H,m), 7.29-7.36(2H,m).

#### 【0643】

##### 参考例 228

3-アミノチオフェノール(3.76g、30.0mmol)をエタノール(30ml)に溶解させ、トリエチルアミン(4.6ml)及び 3-ブロモプロピオン酸エチル(5.43g)を加えた。

混合物を室温で 7.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1→2:1)で精製し、3-[(3-アミノフェニル)スルファンイル]プロピオン酸エチル(6.45g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 2.62(2H,t,J=7.4Hz), 3.14(2H,t,J=7.5Hz), 3.67(2H,brs), 4.14(2H,q,J=7.2Hz), 6.52(1H,ddd,J=7.9,2.3,0.9Hz), 6.69-6.78(2H,m), 7.08(1H,t,J=7.9Hz).

#### 【0644】

##### 参考例 229

3-アミノチオフェノール(3.76g、30.0mmol)、4-ブロモブチル フェニル エーテル(6.87g)及びテトラブチルアンモニウムブロミド(0.48g)を 10%水酸化ナトリウム水溶液(50ml)及びトルエン(50ml)に混合させ、室温で 18 時間攪拌した。

酢酸エチル(300ml)を加え、水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、3-[(4-フェノキシブチル)スルファンイル]アニリン(7.88g)を黄色オイルとして得た。

elemental analysis values

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> doing

Calcd:C, 75.85;H, 7.56;N, 16.59.

Found:C, 75.48;H, 7.56;N, 16.30.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 3.08 ( 4 H, t, J=5.0Hz ), 3.34 ( 4 H, t, J=4.8Hz ), 4.00 ( 2 H, brs ), 6.74 - 7.07 ( 7 H, m ), 7.29 - 7.36(2 H, m ).

#### [0643]

##### Reference Example 228

3 -amino thiophenol melting (3.76 g, 30.0mmol ) in ethanol (30 ml ), it added triethylamine (4.6 ml ) and 3-bromo ethyl propionate (5.43 g ).

mixture 7.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 \*3:1 \*2:1 ), 3 - it acquired [ (3 -amino phenyl ) sulfanyl ] ethyl propionate (6.45 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.26 ( 3 H, t, J=7.1Hz ), 2.62 ( 2 H, t, J=7.4Hz ), 3.14 ( 2 H, t, J=7.5Hz ), 3.67 ( 2 H, brs ), 4.14 ( 2 H, q, J=7.2Hz ), 6.52 ( 1 H, ddd, J=7.9, 2.3, 0.9Hz ), 6.69 - 6.78 ( 2 H, m ), 7.08 ( 1 H, t, J=7.9Hz ).

#### [0644]

##### Reference Example 229

3 -amino thiophenol (3.76 g, 30.0mmol ), 4 -bromobutyl phenyl ether (6.87 g ) and 10% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (50 ml ) and mixing [totorabuchiranmoniumubromido ] (0.48 g ) to the toluene (50 ml ), 18 hours it agitated with room temperature .

Including ethylacetate (300 ml ), water (100 ml ) and you washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 ), 3 - it acquired [ (4 -phenoxy butyl ) sulfanyl ] aniline (7.88 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76-1.96(4H,m), 2.97(2H,t,J=7.0Hz), 3.62(2H,brs), 3.97(2H,t,J=5.9Hz), 6.49(1H,ddd,J=7.8,2.2,0.9Hz), 6.65(1H, t,J=1.8Hz), 6.70-6.75(1H,m), 6.86-6.97(3H,m), 7.06(1H,t,J=7.8Hz), 7.23-7.31(2H,m).

#### 【0645】

##### 参考例 230

3-アミノフェノール(3.27g、30.0mmol)、ヨウ化シクロヘキサン(6.30g)及び炭酸カリウム(4.98g)をDMF(30ml)に混合させ、80 deg Cで22.5時間攪拌した。

酢酸エチル(250ml)を加え、0.5規定水酸化ナトリウム水溶液(300ml)及び飽和食塩水(150ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、3-(シクロヘキシルオキシ)アニリン(327mg)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04-2.07(10H,m), 3.64(2H,brs), 4.07-4.23(1H,m), 6.08-6.34(3H, m), 6.95-7.07(1H,m).

#### 【0646】

##### 参考例 231

3-アミノフェノール(3.27g、30.0mmol)、2-クロロエチルプロピルエーテル(3.68g)、ヨウ化ナトリウム(1.12g)及び炭酸カリウム(4.98g)をDMF(30ml)に混合させ、80 deg Cで8時間攪拌した。

エーテル(300ml)を加え、水(150ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、水(150ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1)で精製し、3-(2-プロポキシエトキシ)アニリン(1.28g)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H,t,J=7.5Hz), 1.63(2H,sextet,J=7.1Hz), 3.49(2H,t,J=6.6Hz), 3.64(2H,br), 3.77(2H,t,J=5.1Hz), 4.08(2H,t,J=5.1Hz), 6.27-6.36(3H,m), 7.04(1H,t,J=8.3Hz).

#### 【0647】

##### 参考例 232

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(7.06g、50.0mmol)、

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.76 - 1.96 (4 H, m ), 2.97 (2 H, t, J=7.0Hz ), 3.62 (2 H, brs ), 3.97 (2 H, t, J=5.9Hz ), 6.49 (1 H, ddd, J=7.8, 2.2, 0.9Hz ), 6.65(1 H, t, J=1.8Hz ), 6.70 - 6.75 (1 H, m ), 6.86 - 6.97 (3 H, m ), 7.06 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.23 - 7.31 (2 H, m ).

#### [0645]

##### Reference Example 230

3 -amino phenol (3.27 g, 30.0mmol ), iodide cyclohexane (6.30 g ) and mixing potassium carbonate (4.98 g ) to DMF (30 ml ),22.5 hours it agitated with 80 deg C.

Including ethylacetate (250 ml ), 0.5 rule sodium hydroxide aqueous solution production liquid (300 ml ) and you washed with saturated saline (150 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 ), 3 - it acquired (cyclohexyloxy group ) aniline (327 mg ) as brown color oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.04 - 2.07 (10 H, m ), 3.64 (2 H, brs ), 4.07 - 4.23 (1 H, m ), 6.08 - 6.34 (3 H, m ), 6.95 - 7.07 (1 H, m ).

#### [0646]

##### Reference Example 231

3 -amino phenol (3.27 g, 30.0mmol ), 2 -chloroethyl propyl ether (3.68 g ), sodium iodide (1.12 g ) and mixing potassium carbonate (4.98 g ) to the DMF (30 ml ), 8 -hour it agitated with 80 deg C.

Including ether (300 ml ), water (150 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml ), water (150 ml ) and youwashed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 \*3:1 ), 3 - it acquired (2 -propoxy ethoxy ) aniline (1.28 g ) as brown color oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 0.93 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.63 (2 H, sextet, J=7.1Hz ), 3.49 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.64 (2 H, br), 3.77 (2 H, t, J=5.1Hz ), 4.08 (2 H, t, J=5.1Hz ), 6.27 - 6.36 (3 H, m ), 7.04 (1 H, t, J=8.3Hz ).

#### [0647]

##### Reference Example 232

1 -fluoro -2- nitrobenzene (7.06 g, 50.0mmol ), 4 - (4

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロピペリジン(10.6g)及び炭酸カリウム(8.29g)を DMF(100ml)に混合させ、60 deg Cで16時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、4-(4-クロロフェニル)-1-(2-ニトロフェニル)-4-ピペリジノール(17.4g)を粗赤茶色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79-1.85(2H,m), 2.30(2H,td,J=13.1,4.3Hz), 3.17-3.21(2H,m), 3.34(2H,td,J=12.2,2.4Hz), 7.05(1H,ddd,J=8.1,7.2,1.1Hz), 7.23(1H,dd,J=8.4,1.2Hz), 7.33-7.38(2H,m), 7.46-7.53(3H,m), 7.81(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), OHは同定していない。

#### 【0648】

#### 参考例 233

4-(4-クロロフェニル)-1-(2-ニトロフェニル)-4-ピペリジノール(全量)及び亜鉛(18.2g)を1規定水酸化ナトリウム水溶液(125ml)及びTHF(125ml)に混合させ、75 deg Cで6時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、1-(2-アミノフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール(7.19g)を赤色結晶として得た。

mp155-157 deg C.

元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O として

Calcd:C,67.43;H,6.32;N,9.25.

Found:C,67.19;H,6.08;N,9.10.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63(1H,brs), 1.82-

-chlorophenyl ) - 4 -hydro piperidine (10.6 g ) and mixing potassium carbonate (8.29 g ) to DMF (100 ml ), 16 hours it agitated with 60 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml ) was added.

mixture water (200 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 4 - (4 -chlorophenyl ) - 1 - (2 -nitrophenyl ) - 4 -piperidinol it acquired (17.4 g ) roughly as reddish brown oyl .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.79 - 1.85 (2 H, m ), 2.30 (2 H, td, J=13.1, 4.3Hz ), 3.17 - 3.21 (2 H, m ), 3.34 (2 H, td, J=12.2, 2.4Hz ), 7.05(1 H, ddd, J=8.1, 7.2, 1.1Hz ), 7.23 (1 H, dd, J=8.4, 1.2Hz ), 7.33 - 7.38 (2 H, m ), 7.46 - 7.53 (3 H, m ), 7.81 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), OH hasnot done identification .

#### [0648]

#### Reference Example 233

4 - (4 -chlorophenyl ) - 1 - (2 -nitrophenyl ) - 4 -piperidinol (total amount ) and 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (125 ml ) and mixing zinc (18.2 g )to THF (125 ml ), 6 hours it agitated with 75 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml ) was added.

mixture water (200 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 \*3:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 1 - (2 -amino phenyl ) - 4 - (4 -chlorophenyl ) - 4 -piperidinol it acquired (7.19 g ) as red color crystal .

mp155-157deg C.

elemental analysis values

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 67.43;H, 6.32;N, 9.25.

Found:C, 67.19;H, 6.08;N, 9.10.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de

1.91(2H,m), 2.15-2.30(2H,m), 3.07-3.18(4H,m), 4.00(2H,brs), 6.74-6.80(2H,m), 6.95(1H,td,J=7.5,1.5Hz), 7.10(1H,dd,J=8.0,1.5Hz), 7.33-7.39(2H,m), 7.47-7.53(2H,m).

## 【0649】

## 参考例 234

2-ニトロベンジルブロミド(8.64g、40.0mmol)及び2-メルカプトベンゾチアゾール(7.36g)を THF(40ml)及び 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(40ml)に混合させ、室温で 21 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(100ml × 2)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶を行い、1,3-ベンゾチアゾール-2-イル 2-ニトロベンジル スルフィド(6.09g)を淡黄色結晶として得た。

mp66-68 deg C.

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> と  
して

elemental analysis values

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

doing

Calcd:C,55.61;H,3.33;N,9.26.

Found:C,55.58;H,3.06;N,9.21.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 4.96(2H,s), 7.29(1H,ddd,J=8.0,7.4,1.4Hz), 7.40-7.46(2H,m), 7.55(1H,td,J=7.7,1.6Hz), 7.72-7.75(1H,m), 7.82(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 7.91(1H,ddd,J=8.1,1.2,0.6Hz), 8.06(1H,dd,J=8.1,1.5Hz).

## 【0650】

## 参考例 235

1,3-ベンゾチアゾール-2-イル 2-ニトロベンジルスルフィド(2.85g、9.43mmol)、塩化カルシウム(0.52g)及び還元鉄(2.63g)を 85%エタノール(50ml)に混合させ、90 deg C で 2 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。

濾液を減圧下濃縮し、酢酸エチル(200ml)を加えた。

混合物を水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

1.63 (1 H, brs ), 1.82 - 1.91 (2 H, m ), 2.15 - 2.30 (2 H, m ), 3.07 - 3.18 (4 H, m ), 4.00 (2 H, brs ), 6.74 - 6.80 (2 H, m ), 6.95 (1 H, td, J=7.5, 1.5Hz ), 7.10 (1 H, dd, J=8.0, 1.5Hz ), 7.33 - 7.39 (2 H, m ), 7.47 - 7.53(2 H, m ).

## [0649]

## Reference Example 234

2-nitrobenzyl bromide (8.64 g, 40.0mmol ) and 2 - THF (40 ml ) and mixing [merukaputobenzochiazooru ] (7.36 g ) to 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (40 ml ),21 hour it agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (100 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , residue did 1 and 3 -benzothiazole -2- yl 2- nitrobenzyl sulfide itacquired recrystallization with ethylacetate , (6.09 g ) as pale yellow crystal .

mp66-68deg C.

Calcd:C, 55.61;H, 3.33;N, 9.26.

Found:C, 55.58;H, 3.06;N, 9.21.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 4.96 (2 H, s ), 7.29 (1 H, ddd, J=8.0, 7.4, 1.4Hz ), 7.40 - 7.46 (2 H, m ), 7.55 (1 H, td, J=7.7, 1.6Hz ), 7.72 - 7.75 (1 H, m ), 7.82 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz ), 7.91 (1 H, ddd, J=8.1, 1.2, 0.6Hz ), 8.06 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ).

## [0650]

## Reference Example 235

1 and 3 -benzothiazole -2- yl 2- nitrobenzyl sulfide (2.85 g, 9.43mmol ), calcium chloride (0.52 g ) and mixing reduced iron (2.63 g ) to 85% ethanol (50 ml ), 2 hours it agitated with 90 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , washed with ethylacetate .

filtrate under vacuum was concentrated, ethylacetate (200 ml ) was added.

mixture water (75 ml ) and was washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1→4:1 及び塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメチル)アニリン(2.29g)を粗オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

#### [0651]

##### 参考例 236

3-ニトロ安息香酸(6.68g、40.0mmol)、3-クロロアニリン(5.10g)、WSC(9.20g)及び4-ジメチルアミノピリジン(1.22g)を DMF(80ml)に混合させ、室温で17時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml)、1規定塩酸(100ml×2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-(3-クロロフェニル)-3-ニトロ安息香酸アミド(8.66g)を無色結晶として得た。

mp155-156 deg C.

元素分析値  $C_{13}H_9ClN_2O_3$  として

Calcd:C,56.43;H,3.28;N,10.13.

Found:C,56.39;H,3.00;N,10.11.

$^1H$ -NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.21(1H,ddd,J=7.9,2.1,1.0Hz), 7.42(1H,t,J=8.0Hz), 7.73(1H,dd d,J=8.2,2.0,1.1Hz), 7.86(1H,t,J=8.0Hz), 7.97(1H,t,J=2.0Hz), 8.38-8.49(2H,m), 8.80(1H,t,J=1.8Hz), 10.72(1H,s).

#### [0652]

##### 参考例 237

N-(3-クロロフェニル)-3-ニトロ安息香酸アミド(5.14g、18.6mmol)、塩化カルシウム(1.02g)及び還元鉄(5.19g)を 85%エタノール(100ml)に混合させ、90 deg C で 2 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(200ml)を加えた。

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =5:1\*4 : 1 and basic :hexane :ethylacetate =4 : 1 ), 2 - it acquired (1 and 3 -benzothiazole -2- yl methyl ) aniline (2.29 g ) as crude oil .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

#### [0651]

##### Reference Example 236

3-nitro benzoic acid (6.68 g, 40.0mmol), 3-chloroaniline (5.10 g), mixing WSC (9.20 g) and 4-dimethylamino pyridine (1.22 g) to DMF (80 ml), 17 hours it agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml) was added.

mixture water (150 ml), 1 normal hydrochloric acid (100 ml X 2) and was washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , residue did N-(3-chlorophenyl) - 3-nitro benzoic acid amide it acquired recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , (8.66 g) as colorless crystal .

mp155-156deg C.

elemental analysis values

$C_{13}H_9ClN_2O_3$  doing

Calcd:C, 56.43;H, 3.28;N, 10.13.

Found:C, 56.39;H, 3.00;N, 10.11.

$^{1}H$ -nmr (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.21 (1 H, ddd, J=7.9, 2.1, 1.0 Hz), 7.42 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.73 (1 H, ddd, J=8.2, 2.0, 1.1 Hz), 7.86 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.97 (1 H, t, J=2.0 Hz), 8.38 - 8.49 (2 H, m), 8.80 (1 H, t, J=1.8 Hz), 10.72 (1 H, s).

#### [0652]

##### Reference Example 237

N-(3-chlorophenyl) - 3-nitro benzoic acid amide (5.14 g, 18.6mmol), calcium chloride (1.02 g) and mixing reduced iron (5.19 g) to 85% ethanol (100 ml), 2 hours it agitated with 90 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , washed with ethylacetate .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (200 ml) was added.

混合物を水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、3-アミノ-N-(3-クロロフェニル)安息香酸アミド(3.85g)を無色結晶として得た。

mp114-118 deg C.

元素分析値  $C_{13}H_{11}ClN_2O$  として

Calcd:C,63.29;H,4.49;N,11.36.

Found:C,63.38;H,4.28;N,11.48.

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.85(2H,brs), 6.82-6.87(1H,m), 7.09-7.32(5H,m), 7.45-7.48(1H,m), 7.75-7.77(2H,m).

#### 【0653】

##### 参考例 238

2-クロロベンゾチアゾール(5.00g, 29.5mmol)、3-アミノチオフェノール(3.69g)及び炭酸カリウム(4.89g)をアセトニトリル(90ml)に混合させ、室温で終夜攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた。

混合物を水(150ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、3-[(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)スルファンイル]アニリン(6.20g)をオイルとして得た。

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.82(2H,brs), 6.80(1H,ddd,J=8.2,2.2,1.1Hz), 7.03-7.13(2H,m), 7.21-7.30(2H,m), 7.40(1H,td,J=7.7,1.5Hz), 7.63-7.68(1H,m), 7.85-7.90(1H,m).

#### 【0654】

##### 参考例 239

$\alpha$ -ブロモアセトフェノン(25.1g, 126mmol)及びチオシアノ酸カリウム(12.9g)をエタノール(200ml)に混合させ、85 deg C で 3.5 時間攪拌した。

反応混合物を空冷し、水(50ml)を加えた。

混合物を室温で暫く攪拌し、濾取し、乾燥し、 $\alpha$ -チオシアノアセトフェノン(20.1g)を淡黄色結晶と

mixture water (100 ml ) and was washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 3-amino -N- it acquired (3 -chlorophenyl ) benzoic acid amide (3.85 g ) as colorless crystal .

mp114-118deg C.

elemental analysis values

$C_{13}H_{11}ClN_2O$  doing

Calcd:C, 63.29;H, 4.49;N, 11.36.

Found:C, 63.38;H, 4.28;N, 11.48.

$<sup>1</sup>H$ -nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 3.85 ( 2 H , brs ), 6.82 - 6.87 ( 1 H , m ), 7.09 - 7.32 ( 5 H , m ), 7.45 - 7.48 ( 1 H , m ), 7.75 - 7.77 ( 2 H , m ).

#### [0653]

##### Reference Example 238

2 -chloro benzothiazole (5.00 g, 29.5mmol ), 3 -amino thiophenol (3.69 g ) and mixing potassium carbonate (4.89 g ) to acetonitrile (90 ml ), the overnight stirring it did with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 ), 3 - it acquired [ (1 and 3 -benzothiazole -2- yl ) sulfanyl ] aniline (6.20 g ) as oyl .

$<sup>1</sup>H$ -nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 3.82 ( 2 H , brs ), 6.80 ( 1 H , ddd, J=8.2, 2.2, 1.1Hz ), 7.03 - 7.13 ( 2 H , m ), 7.21 - 7.30 ( 2 H , m ), 7.40(1 H , td, J=7.7, 1.5Hz ), 7.63 - 7.68 ( 1 H , m ), 7.85 - 7.90 ( 1 H , m ).

#### [0654]

##### Reference Example 239

The;al -bromo acetophenone (25.1 g, 126mmol ) and mixing potassium thiocyanate (12.9 g ) to ethanol (200 ml ), 3.5 hours itagitated with 85 deg C.

reaction mixture air cooling was done, water (50 ml ) was added.

It agitated mixture for a while with room temperature , filtered, dried, the;al -thio cyano acetophenone it acquired

して得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 4.75(2H,s), 7.50-7.58(2H,m), 7.69(1H,tt,J=7.5,1.7Hz), 7.93-7.98(2H,m).

### [0655]

#### 参考例 240

α-チオシアノアセトフェノン(19.5g、110mmol)を酢酸(88ml)及び水(11ml)に混合させ、濃硫酸(2.9ml)を加えた。

混合物を 110 deg C で 2 時間攪拌した。

反応混合物を氷冷し、濾取した。

水洗し、乾燥し、2-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール(12.2g)を淡黄色結晶として得た。

mp203-206 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 6.32(1H,d,J=2.1Hz), 7.35-7.48(3H,m), 7.52-7.56(2H,m), 10.58(1H,br).

### [0656]

#### 参考例 241

2-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール(11.5g、64.9mmol)及びオキシ塩化リン(120ml)を 105 deg C で 2 時間攪拌した。

反応混合物を空冷し、減圧下、濃縮した。

残渣を氷水(200ml)へ注いだ。

混合物を室温で暫く攪拌し、エーテル(400ml)で抽出した。

有機層を水(200ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジソプロピルエーテルで再結晶を行い、2-クロロ-4-フェニルチアゾール(10.9g)を淡黄色結晶として得た。

mp53-54 deg C.

元素分析値 C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>CINS として

Calcd:C,55.24;H,3.09;N,7.16.

Found:C,55.39;H,2.95;N,7.10.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.45(3H,m),

(20.1 g ) as pale yellow crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 4.75 ( 2 H, s ), 7.50 - 7.58 ( 2 H, m ), 7.69 ( 1 H, tt, J=7.5, 1.7Hz ), 7.93 - 7.98 ( 2 H, m ).

### [0655]

#### Reference Example 240

The;al -thio cyano acetophenone acetic acid (88 ml ) and mixing (19.5 g, 110 mmol ) to water (11 ml ), it added concentrated sulfuric acid (2.9 ml ).

mixture 2 hours was agitated with 110 deg C.

ice cooling it did reaction mixture , filtered.

water wash it did, dried, 2 -hydroxy -4- phenyl thiazole it acquired (12.2 g ) as pale yellow crystal .

mp203-206deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 6.32 ( 1 H, d, J=2.1Hz ), 7.35 - 7.48 ( 3 H, m ), 7.52 - 7.56 ( 2 H, m ), 10.58 ( 1 H, br ).

### [0656]

#### Reference Example 241

2 -hydroxy -4- phenyl thiazole (11.5 g, 64.9mmol ) and phosphorous oxychloride (120 ml ) 2 hours was agitated with 105 deg C.

air cooling it did reaction mixture , under vacuum , concentrated.

residue was poured to ice water (200 ml ).

It agitated mixture for a while with room temperature , extracted with the ether (400 ml ).

organic layer water (200 ml ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =5:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 2 -chloro -4- phenyl thiazole it acquired the(10.9 g ) as pale yellow crystal .

mp53-54deg C.

elemental analysis values

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>CINS doing

Calcd:C, 55.24;H, 3.09;N, 7.16.

Found:C, 55.39;H, 2.95;N, 7.10.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de

7.36(1H,s), 7.82-7.86(2H,m).

#### [0657]

##### 参考例 242

2-クロロ-4-フェニルチアゾール(3.01g、15.4mmol)、3-アミノチオフェノール(2.90g)及び炭酸カリウム(2.55g)をアセトニトリル(45ml)に混合させ、室温で3日間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(250ml)を加えた。

混合物を水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1→3:1→2:1→3:2)で精製し、3-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)スルファンイル]アニリン(0.89g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.78(2H,brs), 6.73(1H,ddd,J=7.9,2.5,1.0Hz), 6.97-7.07(2H,m), 7.20(1H,t,J=7.9Hz), 7.28-7.45(4H,m), 7.84-7.90(2H,m).

#### [0658]

##### 参考例 243

水素化ナトリウム(60%:0.95g)をヘキサンで2回洗浄した。

DMF(20ml)を加えた。

3-ニトロフェノール(3.02g)の DMF(20ml)溶液を加えた。

混合物を10分間室温で攪拌した後、2-クロロ-4-フェニルチアゾール(3.86g、19.7mmol)の DMF(20ml)溶液を加えた。

混合物を80 deg Cで3日間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(200ml)を加えた。

混合物を水(100ml×2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1→4:1)で精製し、2-(3-ニトロフェノキシ)-4-フェニル-1,3-チアゾール(3.22g)をオレンジ色オイルとして得た。

7.32 - 7.45 (3 H, m ), 7.36 (1 H, s ), 7.82 - 7.86 (2 H, m ).

#### [0657]

##### Reference Example 242

2-chloro-4-phenyl thiazole (3.01 g, 15.4mmol), 3-amino thiophenol (2.90 g) and mixing potassium carbonate (2.55 g) to acetonitrile (45 ml), 3-day period it agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (250 ml ) was added.

mixture water (100 ml ) and was washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =6:1\*3:1 \*2:1\*3:2 ), 3 - it acquired [ (4 -phenyl -1, 3- thiazole -2 -yl ) sulfanyl ] aniline (0.89 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 3.78 (2 H, brs ), 6.73 (1 H, ddd, J=7.9, 2.5, 1.0Hz ), 6.97 - 7.07 (2 H, m ), 7.20 (1 H, t, J=7.9Hz ), 7.28 - 7.45(4 H, m ), 7.84 - 7.90 (2 H, m ).

#### [0658]

##### Reference Example 243

sodium hydride (60%: 0.95 g ) twice was washed with hexane .

DMF (20 ml ) was added.

3-nitro phenol DMF (20 ml ) solution of (3.02 g ) was added.

After agitating mixture with 10 min room temperature , 2-chloro-4-phenyl thiazole DMF (20 ml ) solution of (3.86 g, 19.7mmol ) was added.

mixture 3-day period was agitated with 80 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (200 ml ) was added.

mixture water (100 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =10:1\*4 : 1 ), 2 - (3 -nitro phenoxy ) - 4 -phenyl -1, 3-thiazole it acquired (3.22 g ) as orange oyl .

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09(1H,s), 7.28-7.44(3H,m), 7.60(1H,t,J=8.3Hz), 7.73-7.81(3H,m), 8.10-8.15(1H,m), 8.35(1H,t,J=2.2Hz).

## 【0659】

## 参考例 244

2-(3-ニトロフェノキシ)-4-フェニル-1,3-チアゾール(3.20g、10.7mmol)、塩化カルシウム(0.60g)及び還元鉄(3.00g)を 85%エタノール(50ml)に混合させ、90 deg C で 40 分間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(50ml × 3)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、3-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)オキシ]アニリン(2.63g)を淡黄色結晶として得た。

mp73-74 deg C.

元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS として

Calcd:C,67.14;H,4.51;N,10.44.

Found:C,67.10;H,4.53;N,10.34.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.80(2H,brs), 6.58(1H,ddd,J=8.1,2.2,0.7Hz), 6.65(1H,t,J=2.2Hz), 6.72(1H,ddd,J=8.1,2.2,0.7Hz), 6.99(1H,s), 7.19(1H,t,J=8.0Hz), 7.28-7.44(3H,m), 7.80-7.86(2H,m).

## 【0660】

## 参考例 245

N-(4-ブロモブチル)フタルレイミド(28.1g、99.6mmol)、モルホリン(10.4g)、炭酸カリウム(20.6g)及びヨウ化ナトリウム(3.73g)を DMF(200ml)に混合させ、70 deg C で 14 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた後、水(400ml)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(150ml)、水(200ml)及び飽和食塩水

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 7.09 ( 1 H, s ), 7.28 - 7.44 ( 3 H, m ), 7.60 ( 1 H, t, J=8.3Hz ), 7.73 - 7.81 ( 3 H, m ), 8.10 -8.15 ( 1 H, m ), 8.35 ( 1 H, t, J=2.2Hz ).

## [0659]

## Reference Example 244

2 - ( 3 -nitro phenoxy ) - 4 -phenyl -1, 3- thiazole (3.20 g, 10.7mmol ), calcium chloride (0.60 g) and mixing reduced iron (3.00 g) to 85%ethanol (50 ml ), 40 min it agitated with 90 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , washed with ethylacetate .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (100 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

water layer was extracted with ethylacetate (50 ml X 3 ).

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 \*3:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 3 - it acquired [ ( 4 -phenyl -1, 3- thiazole -2- yl ) oxy ] aniline (2.63 g) as pale yellow crystal .

mp73-74deg C.

elemental analysis values

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS doing

Calcd:C, 67.14;H, 4.51;N, 10.44.

Found:C, 67.10;H, 4.53;N, 10.34.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 3.80 ( 2 H, brs ), 6.58 ( 1 H, ddd, J=8.1, 2.2, 0.7Hz ), 6.65 ( 1 H, t, J=2.2Hz ), 6.72 ( 1 H, ddd, J=8.1, 2.2, 0.7Hz ), 6.99 ( 1 H, s ), 7.19 ( 1 H, t, J=8.0Hz ), 7.28 - 7.44 ( 3 H, m ), 7.80 - 7.86 ( 2 H, m ).

## [0660]

## Reference Example 245

N- ( 4 -bromobutyl ) phthalimide (28.1 g, 99.6mmol), morpholine (10.4 g), potassium carbonate (20.6 g) and mixing sodium iodide (3.73 g) to DMF (200 ml), 14 hours it agitated with 70 deg C.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (500 ml), water (400 ml), 10% sodium thiosulfate aqueous solution (150 ml), water (200 ml) and it

(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、N-(4-モルホリノブチル)フタルイミド(26.4g)を無色結晶として得た。

mp56-57 deg C.

元素分析値  $C_{16}H_{20}N_2O_3$  として

Calcd:C,66.65;H,6.99;N,9.72.

Found:C,66.65;H,6.83;N,9.32.

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48-1.80(4H,m), 2.32-2.44(6H,m), 3.67-3.75(6H,m), 7.68-7.75(2H,m), 7.80-7.86(2H,m).

#### 【0661】

##### 参考例 246

N-(4-モルホリノブチル)フタルイミド(25.1g, 87.0 mmol)、ヒドラジン一水和物(13.1g)をエタノール(400ml)に混合させ、90 deg C で 3 時間攪拌した。

THF(300ml)を加えた。

混合物を暫く攪拌した後、濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、4-モルホリノブチルアミン(0.49g)を粗オイルとして得た。

これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

#### 【0662】

##### 参考例 247

3-アミノプロパノール(11.3g, 150mmol)のエタノール溶液(75ml)にアクリル酸エチル(16.5g)を滴下した。

混合物を室温で終夜攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、N-(3-ヒドロキシプロピル)-β-アラニンエチル(29.0g)を粗淡黄色オイルとして得た。

この化合物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

$^1H$ -NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27(3H,t,J=7.2Hz),

washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , residue did it acquired the recrystallization from ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N- ( 4 -morpholino butyl ) phthalimide (26.4 g ) as colorless crystal .

mp56-57deg C.

elemental analysis values

$C_{16}H_{20}N_2O_3$  doing

Calcd:C, 66.65;H, 6.99;N, 9.72.

Found:C, 66.65;H, 6.83;N, 9.32.

$^1H$ -nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.48 - 1.80 (4 H, m ), 2.32 - 2.44 (6 H, m ), 3.67 - 3.75 (6 H, m ), 7.68 - 7.75 (2 H, m ), 7.80 - 7.86 (2 H, m ).

#### [0661]

##### Reference Example 246

N- ( 4 -morpholino butyl ) phthalimide (25.1 g, 87.0mmol ), mixing hydrazine monohydrate (13.1 g ) to ethanol (400 ml ), 3 hours itagitated with 90 deg C.

THF (300 ml ) was added.

After agitating mixture for a while, it filtered.

Under vacuum , it concentrated filtrate , it extracted with the ether including 5% sodium bicarbonate water solution .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 4 -morpholino butylamine it acquired (0.49 g ) as crude oil .

It used for following reaction without above this refining.

#### [0662]

##### Reference Example 247

3 -aminopropanol ethyl acrylate (16.5 g ) was dripped to ethanol solution (75 ml ) of (11.3 g, 150mmol ).

mixture overnight stirring was done with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , N- ( 3 -hydroxypropyl ) - the;be-alanine ethyl it acquired (29.0 g ) roughly as pale yellow oyl .

It used this compound , for following reaction furthermore withoutrefining.

$^1H$ -nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de

1.70(2H,quintet,J=5.5Hz), 2.50(2H,t,J=6.3Hz), 2.89(4H,t,J=6.2Hz), 3.80(2H,t,J=5.3Hz), 4.15(2H,q,J=7.2Hz), OH 及び NH は同定していない。

## 【0663】

## 参考例 248

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(16.3g)を THF(150ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(31.2ml)を加え、続いてメタンスルホニルクロリド(10.8g)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 30 分間攪拌した。

N-(3-ヒドロキシプロピル)-β-アラニンエチル(17.5g)を加えた。

混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(450 ml)を加えた。

混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300ml)、水(200ml × 2)及び飽和食塩水(150ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(100ml)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→1:3→酢酸エチル)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(25.2 g)を粗オレンジ色オイルとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(3H,t,J=7.2Hz), 1.38(3H,t,J=7.2Hz), 1.88(2H,quintet,J=6.0Hz), 2.53(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.5Hz), 3.46(1H,br), 3.56(2H,q,J=5.0Hz), 3.67(2H,t,J=7.5Hz), 3.72(2H,t,J=6.6Hz), 4.13(2H,q,J=7.1Hz), 4.34(2H,q,J=7.1Hz), 8.54(1H,s).

## 【0664】

## 参考例 249

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(26.1g)をエタノール(100ml)で希釈した。

4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(23.7g, 69.8mmol)のエタノール溶液(70ml)を滴下した。

1.27 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.70 (2 H, quintet, J=5.5Hz ), 2.50 (2 H, t, J=6.3Hz ), 2.89 (4 H, t, J=6.2Hz ), 3.80 (2 H, t, J=5.3Hz ), 4.15 (2 H, q, J=7.2Hz ), the OH or NH have not done identification .

## [0663]

## Reference Example 248

4 -hydroxy -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (16.3 g ) in THF (150 ml ), continuously itadded methane sulfonyl chloride (10.8 g ) with 0 deg C including triethylamine (31.2 ml ).

mixture 30 min was agitated with room temperature .

N- (3 -hydroxypropyl ) - the;be -alanine ethyl (17.5 g ) was added.

mixture 3.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (450 ml ) was added.

mixture saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (300 ml ), water (200 ml X 2 ) and was washed with the saturated saline (150 ml ).

water layer was extracted with ethylacetate (100 ml ).

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*1:3 \*ethylacetate ), 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (3 -hydroxypropyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (25.2 g ) roughly as orange oyl .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.25 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.38 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.88 (2 H, quintet, J=6.0Hz ), 2.53 (3 H, s ), 2.69 (2 H, t, J=7.5Hz ), 3.46 (1 H, br), 3.56 (2 H, q, J=5.0Hz ), 3.67 (2 H, t, J=7.5Hz ), 3.72 (2 H, t, J=6.6Hz ), 4.13 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.34 (2 H, q, J=7.1Hz ), 8.54 (1 H, s ).

## [0664]

## Reference Example 249

20% sodium ethoxide ethanol solution (26.1 g ) was diluted with ethanol (100 ml ).

4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (3 -hydroxypropyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl ethanol solution (70 ml ) of (23.7 g, 69.8mmol ) was dripped.

混合物を室温で 15 分間ついで 90 deg C で 40 分間攪拌した。

空冷後、反応混合物に水(200ml)を加え、酢酸で中和した。

混合物を暫く攪拌し、析出した結晶を濾取し、乾燥し、5-ヒドロキシ-8-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(11.2g)を淡黄色結晶として得た。

母液を食塩で飽和とし、酢酸エチル(50ml × 4)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶を行い、同化合物(4.71g)を得た。

合計:15.9g。

mp132-134 deg C.

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>・0.2H<sub>2</sub>O として elemental analysis values  
C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>\*0.2H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,56.63;H,6.59;N,14.15.

Found:C,56.47;H,6.59;N,14.09.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)enol 体及び keto 体の混合物(5:1) δ 1.26(0.5H,t,J=7.2Hz), 1.34(2.5H, t,J=7.2Hz), 1.82(2H,quintet,J=5.6Hz), 2.48(2.5 H,s), 2.58(0.5H,s), 3.51(5/3H,brs), 3.45-3.60(1/3H,m), 3.69(5/3H,t,J=5.9Hz), 3.67-3.75(1/3H, m), 3.97-4.03(1/3H,m), 4.22(1/3H,q,J=7.1Hz), 4.29(5/3H,q,J=7.2Hz), 4.38(5/3H,s), 4.72(1H,br), 8.33(5/6H,s), 8.76(1/6H,s), 11.99(5/6H,br), 1/6H は同定していない。

#### 【0665】

#### 参考例 250

5-ヒドロキシ-8-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(15.9g, 54.2mmol)を 6 規定塩酸(180ml)に溶解させ、その混合物を 140 deg C で 40 分間攪拌した。

反応混合物を 0 deg C で 12 規定水酸化ナトリウム水溶液ついで酢酸を用いて中和した。

混合物を酢酸エチル(300ml+100ml × 7)で抽出した。

さらに、水層を食塩水で飽和とし、THF(100ml ×

mixture with room temperature 15 min 40 minute was agitated next with 90 deg C.

After air cooling , in reaction mixture it neutralized with acetic acid includingwater (200 ml ).

It agitated mixture for a while, it filtered crystal which wasprecipitated, dried, 5 -hydroxy -8- (3 -hydroxypropyl ) -2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (11.2 g ) as pale yellow crystal .

It designated mother liquor as saturated with salt , extracted with ethylacetate (50 ml X 4 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue recrystallization was donewith ethylacetate , same compound (4.71 g ) was acquired.

total :15.9g.

mp132-134deg C.

Calcd:C, 56.63;H, 6.59;N, 14.15.

Found:C, 56.47;H, 6.59;N, 14.09.

mixture (5: 1);de 1.26 of <sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) enol body and keto body (0.5 H, t, J=7.2Hz ), 1.34 (2.5 H, t, J=7.2Hz ),1.82 (2 H, quintet, J=5.6Hz ), 2.48 (2.5 H, s ), 2.58 (0.5 H, s ), 3.51 (5/3 H, brs ), 3.45 - 3.60 (1/3 H, m ), 3.69 (5/3 H, t, J=5.9Hz ), 3.67 -3.75 (1/3 H, m ), 3.97 - 4.03 (1/3 H, m ), 4.22 (1/3 H, q, J=7.1Hz ), 4.29 (5/3 H, q, J=7.2Hz ), 4.38 (5/3 H, s ), 4.72 (1 H, br), 8.33 (5/6 H, s ), 8.76 (1/6 H, s ), 11.99 (5/6 H, br ), 1/6 H have not done identification .

#### 【0665】

#### Reference Example 250

5 -hydroxy -8- (3 -hydroxypropyl ) -2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (15.9 g, 54.2mmol ) in 6 normal hydrochloric acid (180 ml ), 40 min it agitated mixture with 140 deg C.

reaction mixture was neutralized with 0 deg C 12 rule sodium hydroxide aqueous solution production liquid making use of the acetic acid next.

mixture was extracted with ethylacetate (300 ml +100ml X 7 ).

Furthermore, it designated water layer as saturated with

5)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、8-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(7.77g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85(2H,quintet,J=5.8Hz), 2.56(3H,s), 2.73(2H,t,J=7.1Hz), 3.55(2H,br), 3.63(2H,t,J=7.2Hz), 3.84(2H,t,J=6.0Hz), 4.30(1H,br), 8.71(1H,s).

#### 【0666】

##### 参考例 251

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(40.0g, 220mmol)を THF(360ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(76.5ml)を加え、続いてメタノスルホニルクロリド(26.4g)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 30 分間攪拌した。

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-β-アラニンエチル(5 8.9g)を加えた。

混合物を室温で 12.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(700 ml)を加えた。

混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(500ml)、水(300ml × 2)及び飽和食塩水(200ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(98.8g)を粗茶色オイルとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(82.2g)をエタノール(300ml)で希釈した。

4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(全量)のエタノール溶液(200ml)を滴下した。

混合物を室温で 25 分間ついで 90 deg C で 40 分間攪拌した。

saline ,extracted with THF (100 ml X 5 ).

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1 ), 8 - (3 -hydroxypropyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (7.77 g ) as the yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 1.85 (2 H, quintet, J=5.8Hz ), 2.56 (3 H, s ), 2.73 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.55 (2 H, br ), 3.63 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.84 (2 H, t, J=6.0Hz ), 4.30 (1 H, br ), 8.71 (1 H, s ).

#### [0666]

##### Reference Example 251

4 -hydroxy -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (40.0 g, 220mmol ) in THF (360 ml ), continuously itadded methane sulfonyl chloride (26.4 g ) with 0 deg C including triethylamine (76.5 ml ).

mixture 30 min was agitated with room temperature .

N- (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - the;be -alanine ethyl (58.9 g ) was added.

mixture 12.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (700 ml ) was added.

mixture saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (500 ml ), water (300 ml X 2 ) and was washed with the saturated saline (200 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 4 - [N- (3 -ethoxy -3-oxo propyl ) (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired(98.8 g ) roughly as brown color oyl .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

20% sodium ethoxide ethanol solution (82.2 g ) was diluted with ethanol (300 ml ).

4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl ethanol solution (200 ml ) of (total amount ) was dripped.

mixture with room temperature 25 min 40 min was agitated next with 90 deg C .

反応混合物を減圧下、濃縮した。

残渣に水(600ml)を加え、酢酸で中和した(pH=4)。

混合物を暫く攪拌し、析出した結晶を濾取し、乾燥し、5-ヒドロキシ-8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(70.3g)を淡黄色結晶として得た。

mp105-106 deg C.

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>  
O<sub>5</sub>·0.5H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values  
C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>\*0.5H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,60.90;H,6.13;N,10.65.

Found:C,60.88;H,6.17;N,10.67.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)enol 体及び keto 体の混合物(2:1) δ 1.22(1H,t,J=6.8Hz), 1.28(2H,t,J=7.0Hz), 2.47(2H,s), 2.59(1H,s), 3.44-3.99(1H, m), 3.80(4H,s), 3.83(2H,s), 4.17(2/3H,q,J=7.2Hz), 4.22(4/3H,q,J=7.1Hz), 4.34(4/3H,s), 4.75(4/3H,s), 4.80(1/3H,d,J=14.6Hz), 4.99(1/3H,d,J=14.6Hz), 6.42-6.48(2H,m), 7.19(1H,d,J=7.6Hz), 8.31(2/3H,s), 8.73(1/3H,s), 11.97(2/3H,br).

#### 【0667】

##### 参考例 252

5-ヒドロキシ-8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(69.8g、181mmol)を 6 規定塩酸(700 ml)に混合させ、その混合物を 140 deg C で 40 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮後、0 deg C で 12 規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和した。

混合物を THF で徹底的に抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

有機層を塩基性のシリカゲルに通した。

溶媒を減圧下、留去し、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、乾燥し、2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(27.4g)を淡黄色結晶として得た。

mp240-242 deg C(分解)。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.55(3H,s), 2.74(2 H,t,J=7.1Hz), 3.70(2H,td,J=7.1,2.3Hz), 5.93(1 H,br), 8.76(1H,s).

reaction mixture was concentrated under vacuum .

In residue it neutralized with acetic acid including water (600 ml ), (pH =4 ).

It agitated mixture for a while, it filtered crystal which wasprecipitated, dried, 5 -hydroxy -8- (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) -2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (70.3 g ) as pale yellow crystal .

mp105-106deg C.

Calcd:C, 60.90;H, 6.13;N, 10.65.  
Found:C, 60.88;H, 6.17;N, 10.67.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) enol body and keto body (1 H, t, J=6.8Hz ), 1.28 (2 H, t, J=7.0Hz ), 2.47 (2 H, s ), 2.59 (1 H, s ), 3.44 - 3.99 (1 H, m ), 3.80 (4 H, s ), 3.83 (2 H, s ), 4.17 (2/3 H, q, J=7.2Hz ), 4.22 (4/3 H, q, J=7.1Hz ), 4.34 (4/3 H, s ), 4.75 (4/3 H, s ), 4.80 (1/3 H, d, J=14.6Hz ), 4.99 (1/3 H, d, J=14.6Hz ), 6.42 - 6.48 (2 H, m ), 7.19 (1 H, d, J=7.6Hz ), 8.31 (2/3 H, s ), 8.73 (1/3 H, s ), 11.97 (2/3 H, br ).

#### [0667]

##### Reference Example 252

5 -hydroxy -8- (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) -2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido mixing [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (69.8 g, 181mmol) to 6 normal hydrochloric acid (700 ml ), 40 min it agitated mixture with 140 deg C.

reaction mixture under vacuum and after concentrating, was neutralizedwith 0 deg C making use of 12 rule sodium hydroxide aqueous solution production liquid .

mixture Tetsu was extracted bottom with THF .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

It passed through organic layer to silica gel of basic .

Under vacuum , it removed solvent , it washed crystal which wasprecipitated with ethylacetate , dried, 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on itacquired (27.4 g ) as pale yellow crystal .

mp240-242deg C (Disassembly).

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 2.55 (3 H, s ), 2.74 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.70 (2 H, td, J=7.1, 2.3Hz ), 5.93 (1 H, br ), 8.76 (1 H, s ).

## 【0668】

## 参考例 253

1-(2-アミノエチル)ピペラジン(19.4g、150mmol)をトルエン(200ml)に溶解させた後、ベンズアルデヒド(15.9g)を加えた。

Dean-Stark を装着し、混合物を 125 deg C で 1.5 時間攪拌した。

反応混合物に二炭酸ジ-t-ブチル(36.0g)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 14 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、1 規定硫酸水素カリウム水溶液(330ml)を加えた。

混合物を室温で 5.5 時間攪拌した。

反応混合物をエーテル(200ml 及び 100ml)で洗浄した。

水層を水酸化ナトリウムで強塩基性とし、食塩で飽和にした後、ジクロロメタン(400ml 及び 100 ml × 2)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、4-(2-アミノエチル)-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(31.9g)を粗オレンジ色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31(2H,br), 1.46(9 H,s), 2.39(4H,t,J=5.2Hz), 2.42(2H,t,J=6.2Hz), 2.80(2H,t,J=6.0Hz), 3.43(4H,t,J=5.1Hz).

## 【0669】

## 参考例 254

4-(2-アミノエチル)-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(31.8g、139mmol)のエタノール溶液(70ml)にアクリル酸エチル(14.6g)を滴下した。

混合物を室温で 13.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、4-[2-[(3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ]エチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(39.5g)を粗オイルとして得た。

この化合物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 1.46(9H,s), 1.67(1H,br), 2.36-2.40(4H,m), 2.44-2.54(4H,m), 2.82(2H,t,J=6.2Hz), 2.90(2H,t,J=

## [0668]

## Reference Example 253

1 - (2 -aminoethyl ) piperazine (19.4 g, 150mmol ) after melting, benzaldehyde (15.9 g ) was added to the toluene (200 ml ).

Dean-Stark was mounted, mixture 1.5 hours was agitated with 125 deg C.

carbon dioxide di-t-butyl (36.0 g ) was added to reaction mixture with 0 deg C.

mixture 14 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , 1 normal potassium hydrogen sulfate aqueous solution (330 ml ) was added.

mixture 5.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was washed with ether (200 ml and 100 ml ).

It designated water layer as strong basicity with sodium hydroxide , after with the salt making saturated , it extracted with dichloromethane (400 ml and 100 ml X 2 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 4 - (2 -aminoethyl ) -1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired(31.9 g ) roughly as orange oyl .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.31 (2 H, br ), 1.46 (9 H, s ), 2.39 (4 H, t, J=5.2Hz ), 2.42 (2 H, t, J=6.2Hz ), 2.80 (2 H, t, J=6.0Hz ), 3.43 (4 H, t, J=5.1Hz ).

## [0669]

## Reference Example 254

4 - (2 -aminoethyl ) - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl ethyl acrylate (14.6 g ) was dripped to ethanol solution (70 ml ) of (31.8 g, 139mmol ).

mixture 13.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , 4 - [2 - [ (3 -ethoxy -3 - oxo propyl ) amino ] ethyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (39.5 g ) as crude oil .

It used this compound , for following reaction furthermore withoutrefining.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.46 (9 H, s ), 1.67 (1 H, br ), 2.36 -2.40 (4 H, m ), 2.44 - 2.54(4 H, m ), 2.82 (2 H, t, J=6.2Hz ),

6.6Hz), 3.42(4H,t,J=5.1Hz), 4.14(2H,q,J=7.1Hz).

### 【0670】

#### 参考例 255

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(23.8g)を THF(200ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(41.5ml)を加え、続いてメタンスルホニルクロリド(14.3g)を 0 deg C で加えた。

混合物を 0 deg C で 1.25 時間ついで室温で 10 分間攪拌した。

4-[2-[(3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ]エチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(39.2g)を加えた。

混合物を室温で 3 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(600 ml)を加えた。

混合物を水(400ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、4-[2-[4-(t-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]エチル](3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(55.7g)をオレンジ色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(3H,t,J=7.1Hz), 1.37(3H,t,J=7.1Hz), 1.45(9H,s), 2.39-2.47(4H,m), 2.51(3H,s), 2.59(2H,t,J=6.8Hz), 2.73(2H,t,J=7.4Hz), 3.35-3.44(4H,m), 3.60(2H,t,J=6.8Hz), 3.75(2H,t,J=7.5Hz), 4.13(2H,q,J=7.2Hz), 4.33(2H,q,J=7.1Hz), 8.50(1H,s).

### 【0671】

#### 参考例 256

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(7.73g)をエタノール(30ml)で希釈した。

4-[2-[4-(t-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]エチル](3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(10.2g, 20.7 mmol)のエタノール溶液(20ml)を滴下した。

混合物を室温で 20 分間ついで 90 deg C で 40 分間攪拌した。

空冷後、反応混合物を減圧下、濃縮し、水(100

2.90 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.42 (4 H, t, J=5.1Hz ), 4.14 (2 H, q, J=7.1Hz ).

### [0670]

#### Reference Example 255

4 -hydroxy -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (23.8 g ) in THF (200 ml ), continuously itadded methane sulfonyl chloride (14.3 g ) with 0 deg C including triethylamine (41.5 ml ).

mixture with 0 deg C 1.25 hours 10 min was agitated next with the room temperature .

4 - [2 - [ (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) amino ] ethyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (39.2 g ) was added.

mixture 3 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (600 ml ) was added.

mixture water (400 ml ), saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (150 ml ) and was washed with the saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ), 4 - [[2 - [4 - (t-butoxycarbonyl jp11 ) - 1 -piperazinyl ] ethyl ] (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (55.7 g ) as orange oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.25 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.37 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.45 (9 H, s ), 2.39 - 2.47 (4 H, m ), 2.51 (3 H, s ), 2.59(2 H, t, J=6.8Hz ), 2.73 (2 H, t, J=7.4Hz ), 3.35 - 3.44 (4 H, m ), 3.60 (2 H, t, J=6.8Hz ), 3.75 (2 H, t, J=7.5Hz ), 4.13 (2 H, q, J=7.2Hz ), 4.33 (2 H, q, J=7.1Hz ), 8.50(1 H, s ).

### [0671]

#### Reference Example 256

20% sodium ethoxide ethanol solution (7.73 g ) was diluted with ethanol (30 ml ).

4 - [[2 - [4 - (t-butoxycarbonyl jp11 ) - 1 -piperazinyl ] ethyl ] (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl ethanol solution (20 ml ) of (10.2 g, 20.7mmol ) was dripped.

mixture with room temperature 20 min 40 min was agitated next with 90 deg C.

After air cooling , under vacuum , it concentrated reaction

ml)を加え、酢酸で中和した。

混合物を食塩で飽和とし、酢酸エチル(250ml 及び 100ml)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、8-[2-[4-(t-ブキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]エチル]-5-ヒドロキシ-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルを粗黄色固体として得た。

この化合物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

8-[2-[4-(t-ブキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]エチル]-5-ヒドロキシ-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(全量)を 6 規定塩酸(70ml)に溶解させ、その混合物を 140 deg C で 25 分間攪拌した。

反応混合物を 0 deg C で水酸化カリウムを用いて中和した。

混合物を減圧下、濃縮し、エタノール(200ml)を加えた。

トリエチルアミン(4.3ml)及び二炭酸ジ-t-ブチル(5.0g)を加えた。

混合物を室温で 12 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、水(200ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(300ml 及び 100ml × 2)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、4-[2-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)エチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(2.94g)を淡黄色結晶として得た。

mp91-92 deg C.

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> として

Calcd:C,60.78;H,7.79;N,18.65.

Found:C,60.64;H,7.82;N,18.56.

mixture , it neutralized with acetic acid including water (100 ml ).

It designated mixture as saturated with salt , extracted with ethylacetate (250 ml and 100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 8 - [2 - [4 - (t-butoxycarbonyl jp11 ) piperazine -1- yl ] ethyl ] - 5 -hydroxy -2- methyl -7, 8-dihydro pyrido it acquired[2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl roughly as yellow solid .

It used this compound , for following reaction furthermore withoutrefining.

8 - [2 - [4 - (t-butoxycarbonyl jp11 ) piperazine -1- yl ] ethyl ] - 5 -hydroxy -2- methyl -7, 8-dihydro pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (total amount ) in 6 normal hydrochloric acid (70 ml ), 25 min itagitated mixture with 140 deg C.

reaction mixture was neutralized with 0 deg C making use of potassium hydroxide .

mixture was concentrated under vacuum , ethanol (200 ml ) was added.

triethylamine (4.3 ml ) and carbon dioxide di-t-butyl (5.0 g ) was added.

mixture 12 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , water (200 ml ) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (300 ml and 100 ml X 2 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =2:1\*1:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 4 - [2 - (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) ethyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl itacquired (2.94 g ) as pale yellow crystal .

mp91-92deg C.

elemental analysis values

C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> doing

Calcd:C, 60.78;H, 7.79;N, 18.65.

Found:C, 60.64;H, 7.82;N, 18.56.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 2.48(4H,t,J=5.0Hz), 2.53(3H,s), 2.61(2H,t,J=6.6Hz), 2.70(2H,t,J=7.1Hz), 3.38(4H,t,J=5.0Hz), 3.66(2H,t,J=7.1Hz), 3.85(2H,t,J=6.5Hz), 8.70(1H,s).

## 【0672】

## 参考例 257

8-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.92g、17.7mmol)をジクロロメタン(150ml)に溶解させ、デスマーチン試薬(8.27g)を加えた。

混合物を室温で30分間攪拌した。

反応混合物に0.2Mチオ硫酸ナトリウム水溶液(150ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(200ml、50ml×4)についてジクロロメタン(50ml×4)で抽出した。

有機層をそれぞれ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロパナル(3.20g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.55(3H,s), 2.70(2H,t,J=7.1Hz), 2.92(2H,td,J=6.2,1.2Hz), 3.72(2H,t,J=7.1Hz), 3.96(2H,t,J=6.3Hz), 8.70(1H,s), 9.88(1H,s).

## 【0673】

## 参考例 258

3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロパナル(183mg、0.83mmol)を1,2-ジクロロエタン(10ml)に溶解させ、1-(2-フロイル)ピペラジン(226mg)を加えた。

トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(531mg)及び酢酸(1滴)を加えた。

混合物を室温で2.5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(80ml)を加えた。

混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.46 (9 H, s ), 2.48 (4 H, t, J=5.0Hz ), 2.53 (3 H, s ), 2.61 (2 H, t, J=6.6Hz ), 2.70 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.38 (4 H, t, J=5.0Hz ), 3.66 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.85 (2 H, t, J=6.5Hz ), 8.70 (1 H, s ).

## 【0672】

## Reference Example 257

8 - (3 -hydroxypropyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on melting (3.92 g, 17.7mmol ) in dichloromethane (150 ml ), it added Dess-Martin reagent (8.27 g ).

mixture 30 min was agitated with room temperature .

0.2 Msodium thiosulfate aqueous solution (150 ml ) were added to reaction mixture .

ethylacetate (200 ml , 50ml X 4 ) being attached, it extracted mixture with dichloromethane (50 ml X 4 ).

organic layer was dried respectively with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomamatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ), 3 - it acquired (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) propanal (3.20 g ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 2.55 (3 H, s ), 2.70 (2 H, t, J=7.1Hz ), 2.92 (2 H, td, J=6.2, 1.2Hz ), 3.72 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.96 (2 H, t, J=6.3Hz ), 8.70 (1 H, s ), 9.88 (1 H, s ).

## 【0673】

## Reference Example 258

3 - 1 and 2 -dichloroethane melting (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) propanal (183 mg , 0.83mmol ) in (10 ml ), 1 - it added(2 -furoyl ) piperazine (226 mg ).

triacetoxy hydro sodium borate (531 mg ) and acetic acid (1 drop ) was added.

mixture 2.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (80 ml ) was added.

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml ), water (20 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomamatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate

チル=1:1)で精製し、8-[3-[4-(2-フロイル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(108mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.86(2H,quintet,J=7.2Hz), 2.43-2.55(6H,m), 2.53(3H,s), 2.71(2H,t,J=7.2Hz), 3.64(2H,t,J=7.2Hz), 3.74-3.82(6H,m), 6.48(1H,dd,J=3.2,1.8Hz), 7.00(1H,d,J=3.2Hz), 7.48(1H,dd,J=1.8,0.8Hz), 8.69(1H,s).

#### 【0674】

##### 参考例 259

3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロパナール(2.77g, 12.6mmol)を1,2-ジクロロエタン(60ml)に溶解させ、1-Boc-ピペラジン(2.59g)を加えた。

トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(5.36g)及び酢酸(1.0ml)を加えた。

混合物を室温で2時間攪拌した。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(50ml)及び飽和食塩水(20ml)を加えた。

混合物をジクロロメタン(100ml)及び30ml×5で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1)で精製し、4-[3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸t-ブチル(3.45g)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 1.84(2H,quintet,J=7.3Hz), 2.37-2.46(6H,m), 2.53(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.0Hz), 3.44(4H,t,J=5.1Hz), 3.63(2H,t,J=7.2Hz), 3.76(2H,t,J=7.3Hz), 8.69(1H,s).

#### 【0675】

##### 参考例 260

4-[3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸t-ブチル(3.35g, 8.60mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(5.67g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(164mg)をトルエン(50ml)に混合させた。

混合物を125degCで51時間攪拌した。

=1:1), 8-[3-[4-(2-furoyl)piperazine-1-yl]propyl]-2-methyl-7,8-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5(6H)-on it acquired (108 mg) as the oily.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.86 (2 H, quintet, J=7.2Hz), 2.43 - 2.55 (6 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.71 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.64 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.74-3.82 (6 H, m), 6.48 (1 H, dd, J=3.2, 1.8Hz), 7.00 (1 H, d, J=3.2Hz), 7.48 (1 H, dd, J=1.8, 0.8Hz), 8.69 (1 H, s).

#### [0674]

##### Reference Example 259

3-1 and 2-dichloroethane melting (2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl) propanal (2.77 g, 12.6mmol) in (60 ml), 1-Boc-piperazine itadded (2.59 g).

triacetoxy hydro sodium borate (5.36 g) and acetic acid (1.0 ml) was added.

mixture 2 hours was agitated with room temperature.

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (50 ml) and saturated saline (20 ml) was added.

mixture was extracted with dichloromethane (100 ml and 30 ml X 5).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic:hexane:ethylacetate=2:1\*1:1\*ethylacetate:ethanol=20:1\*10:1), 4-[3-(2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl)propyl]-1-piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (3.45 g) as oily.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.46 (9 H, s), 1.84 (2 H, quintet, J=7.3Hz), 2.37-2.46 (6 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.69 (2 H, t, J=7.0Hz), 3.44 (4 H, t, J=5.1Hz), 3.63 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.76 (2 H, t, J=7.3Hz), 8.69 (1 H, s).

#### [0675]

##### Reference Example 260

4-[3-(2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl)propyl]-1-piperazine carboxylic acid t-butyl (3.35 g, 8.60mmol), 3-(3-chlorophenoxy)aniline (5.67 g) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (164 mg) was mixedto toluene (50 ml).

mixture 51 hours was agitated with 125 deg C.

反応混合物に酢酸エチル(350ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1→2:1、ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:3)で精製し、4-[3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.80g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 1.81(2H,quintet,J=6.9Hz), 2.36-2.43(6H,m), 2.53(3H,s), 2.63(2H,t,J=6.6Hz), 3.38-3.46(6H,m), 3.72(2H,t,J=7.2Hz), 6.46(1H,t,J=2.0Hz), 6.58(1H,dd,d,J=7.9,1.9,1.0Hz), 6.76(1H,ddd,J=8.3,2.4,0.9Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.2,1.1Hz), 7.01(1H,t,J=2.2Hz), 7.07(1H,ddd,J=7.8,2.0,1.0Hz), 7.26(1H,t,J=8.1Hz), 7.31(1H,t,J=8.0Hz), 8.85(1H,s).

#### 【0676】

##### 参考例 261

4-アミノブタノール(13.4g、150mmol)のエタノール溶液(75ml)にアクリル酸エチル(16.5g)を滴下した。

混合物を室温で14時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、N-(4-ヒドロキシブチル)-β-アラニンエチル(32.2g)を粗淡黄色オイルとして得た。

この化合物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.3Hz), 1.56-1.74(4H,m), 2.53(2H,t,J=6.2Hz), 2.67(2H,t,J=5.5Hz), 2.88(2H,t,J=6.2Hz), 3.57(2H,t,J=5.1Hz), 4.15(2H,q,J=7.1Hz), OH及びNHは同定していない。

#### 【0677】

##### 参考例 262

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(24.6g)をTHF(300ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(47.1ml)を加え、続いてメタンスルホニルクロリド(16.2g)を0degCで加えた。

After adding ethylacetate (350 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ), the water (50 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =4 : 1 \*3:1 \*2:1, hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1\*10:1\*ethylacetate :ethanol :triethylamine =100:10:3 ), 4 -[3 - [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] imino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] propyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (1.80 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.46 (9 H, s ), 1.81 (2 H, quintet, J=6.9Hz ), 2.36 - 2.43 (6 H, m ), 2.53 (3 H, s ), 2.63 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.38- 3.46 (6 H, m ), 3.72 (2 H, t, J=7.2Hz ), 6.46 (1 H, t, J=2.0Hz ), 6.58 (1 H, ddd, J=7.9, 1.9, 1.0Hz ), 6.76 (1 H, ddd, J=8.3, 2.4, 0.9Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.2, 1.1Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.2Hz ), 7.07 (1 H, ddd, J=7.8, 2.0, 1.0Hz ), 7.26 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.31 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.85 (1 H, s ).

#### [0676]

##### Reference Example 261

4 -amino butanol ethyl acrylate (16.5 g ) was dripped to ethanol solution (75 ml ) of (13.4 g, 150mmol ).

mixture 14 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , N-(4 -hydroxybutyl ) -β-be-alanine ethyl it acquired (32.2 g ) roughly as pale yellow oyl .

It used this compound , for following reaction furthermore without refining.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.26 (3 H, t, J=7.3Hz ), 1.56 - 1.74 (4 H, m ), 2.53 (2 H, t, J=6.2Hz ), 2.67 (2 H, t, J=5.5Hz ), 2.88 (2 H, t, J=6.2Hz ), 3.57 (2 H, t, J=5.1Hz ), 4.15 (2 H, q, J=7.1Hz ), OH or NH have not done identification .

#### [0677]

##### Reference Example 262

4 -hydroxy -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (24.6 g ) in THF (300 ml ), continuously itadded methane sulfonyl chloride (16.2 g ) with 0 deg C including triethylamine (47.1 ml ).

混合物を室温で 40 分間攪拌した。

N-(4-ヒドロキシブチル)- $\beta$ -アラニンエチル(全量)を加えた。

混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500 ml)を加えた。

混合物を水(200ml)及び飽和食塩水(175ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(75ml)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(4-ヒドロキシブチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(44.8g)を粗黄色オイルとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25(3H,t,J=7.1Hz), 1.37(3H,t,J=7.0Hz), 1.46-1.62(2H,m), 1.67-1.82(2H,m), 1.96(1H,br), 2.52(3H,s), 2.70(2H,t,J=7.3Hz), 3.45(2H,t,J=7.6Hz), 3.67(2H,q,J=5.3Hz), 3.76(2H,t,J=7.3Hz), 4.13(2H,q,J=7.2Hz), 4.33(2H,q,J=7.2Hz), 8.50(1H,s).

#### 【0678】

##### 参考例 263

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(47.4g)をエタノール(180ml)で希釈した。

4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(4-ヒドロキシブチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(44.8g、126mmol)のエタノール溶液(120 ml)を滴下した。

混合物を室温で 20 分間ついで 90 deg C で 50 分間攪拌した。

空冷後、反応混合物を、減圧下、濃縮し、水(25 0ml)を加え、酢酸で中和した。

混合物を酢酸エチル(700ml、100ml × 5)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶を行い、5-ヒドロキシ-8-(4-ヒドロキシブチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-

mixture 40 min was agitated with room temperature .

N- (4 -hydroxybutyl ) - the;be -alanine ethyl (total amount ) was added.

mixture 3.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml ) was added.

mixture water (200 ml ) and was washed with saturated saline (175 ml ).

water layer was extracted with ethylacetate (75 ml ).

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomotogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ), 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (4 -hydroxybutyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (44.8 g ) roughly as yellow oyl .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

<sup>1</sup> $^1\text{H-nmr}$  (200 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  );de 1.25 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.37 (3 H, t, J=7.0Hz ), 1.46 - 1.62 (2 H, m ), 1.67 - 1.82 (2 H, m ), 1.96(1 H, br ), 2.52 (3 H, s ), 2.70 (2 H, t, J=7.3Hz ), 3.45 (2 H, t, J=7.6Hz ), 3.67 (2 H, q, J=5.3Hz ), 3.76 (2 H, t, J=7.3Hz ), 4.13 (2 H, q, J=7.2Hz ), 4.33 (2 H, q, J=7.2Hz ), 8.50 (1 H, s ).

#### [0678]

##### Reference Example 263

20% sodium ethoxide ethanol solution (47.4 g ) was diluted with ethanol (180 ml ).

4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (4 -hydroxybutyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl ethanol solution (120 ml ) of (44.8 g, 126mmol ) was dripped.

mixture with room temperature 20 min 50 min was agitated next with 90 deg C.

After air cooling , under vacuum , it concentrated reaction mixture , itneutralized with acetic acid including water (250 ml ).

mixture was extracted with ethylacetate (700 ml , 100ml X 5 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , to remove solvent , residue to do recrystallization with ethylacetate , 5 -hydroxy -8- (4 -hydroxybutyl ) - 2 -methyl -7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ]

6-カルボン酸エチル(42.3g)。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

mp118-121 deg C.

元素分析 elemental analysis values

値 C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N  
<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·1.25H<sub>2</sub>O  
 doing  
 O·0.5AcO  
 Hとして

Calcd:C,53.40;H,7.14;N,11.68.

Found:C,53.31;H,6.85;N,11.56.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)enol 体及び keto 体の混合物(3:1) δ 1.27(0.75H,t,J=7.2Hz), 1.34(2.25H,t,J=7.2Hz), 1.58-1.66(2H,m), 1.76(2H,quinte t,J=7.3Hz), 2.47(2.25H,s), 2.56(0.75H,s), 3.60(2H,t,J=7.2Hz), 3.66-3.73(0.25H,m), 3.76(2H,t,J=6.0Hz), 3.85-4.04(0.5H,m), 4.23(0.5H,q,J=7.1Hz), 4.28(1.5H,q,J=7.1Hz), 4.41(1.5H,s), 8.31(0.75H,s), 8.74(0.25H,s), 11.99(0.75H,br), OHは同定していない。

### 【0679】

#### 参考例 264

5-ヒドロキシ-8-(4-ヒドロキシブチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(全量)を6規定塩酸(315ml)に溶解させ、その混合物を140 deg Cで35分間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、0 deg Cで水酸化ナトリウム水溶液について酢酸を用いて中和した。

析出した塩を濾過した後、酢酸エチル(300ml+100ml×7)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=20:1→10:1)で精製し、8-(4-ヒドロキシブチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オノン(21.9g)をオレンジ色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63(2H,quintet,J=6.6Hz), 1.77(2H,quintet,J=7.2Hz), 2.55(3H,s), 2.71(2H,t,J=7.2Hz), 3.63(2H,t,J=7.2Hz), 3.75(2H,t,J=6.0Hz), 3.77(2H,t,J=7.2Hz), 8.69(1H,s), OHは同定していない。

### 【0680】

pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (42.3 g ).

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

mp118-121deg C.

Calcd:C, 53.40;H, 7.14;N, 11.68.

Found:C, 53.31 ;H, 6.85;N, 11.56.

mixture (3: 1 );de 1.27 of <sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) enol body or keto body (0.75 H, t, J=7.2Hz ), 1.34 (2.25 H, t, J=7.2Hz ), 1.58 - 1.66 (2 H, m ), 1.76 (2 H, quintet, J=7.3Hz ), 2.47 (2.25 H, s ), 2.56 (0.75 H, s ), 3.60 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.66 -3.73 (0.25 H, m ), 3.76 (2 H, t, J=6.0Hz ), 3.85 - 4.04 (0.5 H, m ), 4.23 (0.5 H, q, J=7.1Hz ), 4.28 (1.5 H, q, J=7.1Hz ), 4.41 (1.5 H, s ), 8.31 (0.75 H, s ), 8.74 (0.25 H, s ), 11.99 (0.75 H, br ), OH has not done identification .

### 【0679】

#### Reference Example 264

5 -hydroxy -8- (4 -hydroxybutyl ) -2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (total amount ) in 6 normal hydrochloric acid (315 ml ), 35 min it agitated mixture with 140 deg C.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , it neutralized with 0 deg C sodium hydroxide aqueous solution production liquid making use of acetic acid next.

After filtering salt which it precipitated, it extracted with the ethylacetate (300 ml +100ml X 7 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroamatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*1.2\*ethylacetate \*ethylacetate :methanol =20:1\*10:1 ), 8 - (4 -hydroxybutyl ) -2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (21.9 g ) as the orange oyl .

<<sup>1</sup>H>nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.63 (2 H, quintet, J=6.6Hz ), 1.77 (2 H, quintet, J=7.2Hz ), 2.55 (3 H, s ), 2.71 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.63 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.75 (2 H, t, J=6.0Hz ), 3.77 (2 H, t, J=7.2Hz ), 8.69 (1 H, s ), OH has not done identification .

### 【0680】

## 参考例 265

8-(4-ヒドロキシブチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(5.28g, 22.4mmol)をジクロロメタン(120ml)に溶解させ、デス-マーチン試薬(10.0g)を加えた。

混合物を室温で 30 分間攪拌した。

反応混合物に 0.2M チオ硫酸ナトリウム水溶液(150ml)を加えた。

混合物をジクロロメタン(300ml, 50ml × 3)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチル:ヘキサン=1:1 で不溶物を取り除いた。

濾液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製した。

さらに酢酸エチル:ヘキサン=1:1 で不溶物を再除去し、濾液を減圧下、濃縮し、4-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ブタナー(4.69g)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.99(2H, quintet, J=7.1Hz), 2.54(3H,s), 2.57(2H,td,J=6.9,0.9Hz), 2.71(2H,t,J=7.2Hz), 3.64(2H,t,J=6.9Hz), 3.75(2H,t,J=7.2Hz), 8.71(1H,s), 9.82(1H,s).

## 【0681】

## 参考例 266

4-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ブタナー(4.67g, 20.0mmol)を 1,2-ジクロロエタン(100ml)に溶解させ、1-Bo-c-ピペラジン(4.10g)を加えた。

トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(8.49g)及び酢酸(1.0ml)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

アセトン(6.0ml)を加え、室温で 10 分間攪拌した。

ジクロロメタン(250ml)を加えた。

混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(150ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラム

## Reference Example 265

8 - (4 -hydroxybutyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on melting (5.28 g, 22.4mmol ) in dichloromethane (120 ml ), it added Dess-Martin reagent (10.0 g ).

mixture 30 min was agitated with room temperature .

0.2 Msodium thiosulfate aqueous solution (150 ml ) were added to reaction mixture .

mixture was extracted with dichloromethane (300 ml , 50ml X 3 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue insoluble matter was removedwith ethylacetate :hexane =1:1.

filtrate was concentrated under vacuum , residue was refined with[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ).

Furthermore it re-removed insoluble matter with ethylacetate :hexane =1:1, under vacuum ,concentrated filtrate , 4 - it acquired (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) butanal (4.69 g ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.99 (2 H, quintet, J=7.1Hz ), 2.54 (3 H, s ), 2.57 (2 H, td, J=6.9, 0.9Hz ), 2.71 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.64 (2 H, t, J=6.9Hz ), 3.75 (2 H, t, J=7.2Hz ), 8.71 (1 H, s ), 9.82 (1 H, s ).

## [0681]

## Reference Example 266

4 - 1 and 2 -dichloroethane melting (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) butanal (4.67 g, 20.0mmol ) in (100 ml ), 1 -Boc-piperazine itadded (4.10 g ).

triacetoxy hydro sodium borate (8.49 g ) and acetic acid (1.0 ml ) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Including acetone (6.0 ml ), 10 min it agitated with room temperature .

dichloromethane (250 ml ) was added.

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (150 ml ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with

ムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1、酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、4-[4-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(5.53g)を無色結晶として得た。

mp71-72 deg C.

元素分析値  $C_{21}H_{33}N_5O_3$  として

Calcd:C,62.51;H,8.24;N,17.36.

Found:C,62.61;H,8.42;N,17.25.

$^1H$ -NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 1.53-1.59(2H,m), 1.64-1.70(2H,m), 2.36-2.43(6H,m), 2.53(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.2Hz), 3.43(4H,t,J=5.0Hz), 3.60(2H,t,J=7.1Hz), 3.73(2H,t,J=7.2Hz), 8.69(1H,s).

#### 【0682】

##### 参考例 267

4-[4-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(5.52g、13.6mmol)、3-(3-クロロフェニキシ)アニリン(9.01g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.26g)をトルエン(140ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 35 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(500ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(75ml)、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=10:0:10:1)で精製し、4-[4-[5-[[3-(3-クロロフェニキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(3.31g)を黄色アモルファスとして得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 1.52-1.70(4H,m), 2.37-2.42(6H,m), 2.53(3H,s), 2.63(2H,t,J=6.6Hz), 3.37-3.44(6H,m), 3.70(2H,t,J=7.1Hz), 6.47(1H,t,J=2.1Hz), 6.59(1H,ddd,J=7.8,2.0,0.9Hz), 6.76(1H,ddd,J=8.3,2.3,1.0Hz), 6.92(1

[shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =2:1\*1:1, ethylacetate :methanol =10:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 4 - [4 -(2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) butyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (5.53 g ) as colorless crystal .

mp71-72deg C.

elemental analysis values

C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> doing

Calcd:C, 62.51;H, 8.24;N, 17.36.

Found:C, 62.61;H, 8.42;N, 17.25.

$^1H$ -nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.46 (9 H, s ), 1.53 - 1.59 (2 H, m ), 1.64 - 1.70 (2 H, m ), 2.36 - 2.43 (6 H, m ), 2.53 (3 H, s ), 2.69 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.43 (4 H, t, J=5.0Hz ), 3.60 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.73 (2 H, t, J=7.2Hz ), 8.69 (1 H, s ).

#### 【0682】

##### Reference Example 267

4 - [ 4 - ( 2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) butyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (5.52 g, 13.6mmol ), 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) aniline (9.01 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.26 g ) was mixedto toluene (140 ml ).

mixture 35 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (500 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (75 ml ), thewater (75 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 \*ethylacetate \*ethylacetate :methanol =20:1\*10:1\*ethylacetate :ethanol :triethylamine =100:10:1 ), 4 - [ 4 - [ 5 - [[3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] imino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] butyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (3.31 g ) as yellow amorphous .

$^1H$ -nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );δ 1.46 (9 H, s ), 1.52 - 1.70 (4 H, m ), 2.37 - 2.42 (6 H, m ), 2.53 (3 H, s ), 2.63(2 H, t, J=6.6Hz ), 3.37 - 3.44 (6 H, m ), 3.70 (2 H, t, J=7.1Hz ), 6.47 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.59 (1 H, ddd, J=7.8, 2.0, 0.9Hz ), 6.76 (1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 1.0Hz ),

H,ddd,J=8.3,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.07(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.2Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 7.31(1H,t,J=8.1Hz), 8.85(1H,s).

## 【0683】

## 参考例 268

1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(7.16g、5.0mmol)をトリエチルアミン(40ml)に溶解させ、クロロアセトニトリル(3.78g)を加えた。

混合物を 90 deg C で 3 時間攪拌した。

空冷後、エーテル(100ml)を加えた。

混合物を室温で暫く攪拌し、濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イルアセトニトリル(8.77g)を粗オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79(4H,t,J=5.8Hz), 2.69(4H,t,J=5.9Hz), 3.53(2H,s), 3.96(4H,s).

## 【0684】

## 参考例 269

水素化リチウムアルミニウム(2.41g)をエーテル(40ml)に懸濁させ、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イルアセトニトリル(8.76g、48.1mmol)のエーテル溶液(80ml)を 0 deg C で加えた。

混合物を 50 deg C で 21.5 時間攪拌した。

空冷後、エーテル(120ml)を加えた。

硫酸ナトリウム 10 水和物(20.5g)を 0 deg C でゆっくりと加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、濾液を硫酸ナトリウムで乾燥した。

濾液を減圧下、濃縮し、2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エタンアミン(8.55g)を粗オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43(2H,br), 1.74(4H,t,J=5.8Hz), 2.44(2H,t,J=6.2Hz), 2.53(4H,t,J=5.7Hz), 2.78(2H,t,J=6.3Hz), 3.95(4H,s).

6.92 ( 1 H, ddd, J=8.3, 2.4, 0.9Hz ), 7.01(1 H, t, J=2.1Hz ), 7.07 ( 1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.2Hz ), 7.25 ( 1 H, t, J=8.1Hz ), 7.31 ( 1 H, t, J=8.1Hz ), 8.85 ( 1 H, s ).

## [0683]

## Reference Example 268

1 and 4 -dioxo -8-aza spiro melting [4. 5] decane (7.16 g, 50.0mmol ) in triethylamine (40 ml ), it added the chloro acetonitrile (3.78 g ).

mixture 3 hours was agitated with 90 deg C.

After air cooling , ether (100 ml ) was added.

It agitated mixture for a while with room temperature , filtered.

Under vacuum , it concentrated filtrate , 1 and 4 -dioxo -8-aza spiro it acquired[4. 5] decane -8-yl acetonitrile (8.77 g ) as crude oil .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.79 ( 4 H, t, J=5.8Hz ), 2.69 ( 4 H, t, J=5.9Hz ), 3.53 ( 2 H, s ), 3.96 ( 4 H, s ).

## [0684]

## Reference Example 269

Suspension doing lithium aluminum hydride Niu \* (2.41 g) in ether (40 ml ), 1 and 4 -dioxo -8-aza spiro it added ether solution (80 ml ) of [4. 5] decane -8-yl acetonitrile (8.76 g, 48.1mmol ) with 0 deg C.

mixture 21.5 hours was agitated with 50 deg C.

After air cooling , ether (120 ml ) was added.

sodium sulfate decahydrate (20.5 g ) was added slowly with 0 deg C.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

reaction mixture was filtered with celite , filtrate was dried with the sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated filtrate , 2 - it acquired (1 and 4 -dioxo -8-aza spiro [4. 5] decane -8-yl ) ethane amine (8.55 g ) as crude oil .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.43 ( 2 H, br ), 1.74 ( 4 H, t, J=5.8Hz ), 2.44 ( 2 H, t, J=6.2Hz ), 2.53 ( 4 H, t, J=5.7Hz ), 2.78 ( 2 H, t, J=6.3Hz ), 3.95 ( 4 H, s ).

## 【0685】

## 参考例 270

5-アミノペンタノール(7.74g、75.0mmol)のエタノール溶液(40ml)にアクリル酸エチル(8.26g)を滴下した。

混合物を室温で 3 日間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、N-(5-ヒドロキシペンチル)-β-アラニンエチル(16.4g)を粗淡黄色オイルとして得た。

この化合物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 1.32-1.64(6H,m), 2.51(2H,t,J=6.5Hz), 2.63(2H,t,J=6.9Hz), 2.88(2H,t,J=6.5Hz), 3.64(2H,t,J=6.5Hz), 4.14(2H,q,J=7.2Hz), OH 及び NH は同定していない。

## 【0686】

## 参考例 271

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(12.7g、69.7mmol)を THF(150ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(24.4ml)を加え、続いてメタンスルホニルクロリド(8.42g)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 35 分間攪拌した。

N-(5-ヒドロキシペンチル)-β-アラニンエチル(全量)を加えた。

混合物を室温で 11.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた。

混合物を水(100ml × 2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→1:3→酢酸エチル)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(5-ヒドロキシペンチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(16.6g)を粗黄色オイルとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(3H,t,J=7.2Hz), 1.37(3H,t,J=7.2Hz), 1.53-1.70(6H,m), 2.51(3H,s), 2.70(2H,t,J=7.4Hz), 3.41(2H,t,J=7.7Hz), 3.64(2H,t,J=6.3Hz), 3.76(2H,t,J=7.2Hz), 4.13(2

## [0685]

## Reference Example 270

5 -amino pentanol ethyl acrylate (8.26 g ) was dripped to ethanol solution (40 ml ) of (7.74 g , 75.0mmol ).

mixture 3 -day period was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , N- (5 -hydroxy pentyl ) - the;be-alanine ethyl it acquired (16.4 g ) roughly as pale yellow oyl .

It used this compound , for following reaction furthermore withoutrefining.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.32 - 1.64 (6 H, m ), 2.51 (2 H, t, J=6.5Hz ), 2.63 (2 H, t, J=6.9Hz ), 2.88 (2 H, t, J=6.5Hz ), 3.64 (2 H, t, J=6.5Hz ), 4.14 (2 H, q, J=7.2Hz ), OH or NH have not done identification .

## [0686]

## Reference Example 271

4 -hydroxy -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (12.7 g , 69.7mmol ) in THF (150 ml ), continuously itadded methane sulfonyl chloride (8.42 g ) with 0 deg C including triethylamine (24.4 ml ).

mixture 35 min was agitated with room temperature .

N- (5 -hydroxy pentyl ) - the;be -alanine ethyl (total amount ) was added.

mixture 11.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (100 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2\*1:3 \*ethylacetate ), 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (5 -hydroxy pentyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (16.6 g ) roughly as yellow oyl .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.24 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.37 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.53 - 1.70 (6 H, m ), 2.51 (3 H, s ), 2.70 (2 H, t, J=7.4Hz ), 3.41 (2 H, t, J=7.7Hz ), 3.64 (2 H, t, J=6.3Hz ), 3.76 (2 H, t, J=7.2Hz ),

H,q,J=7.1Hz), 4.32(2H,q,J=7.2Hz), 8.49(1H,s), OH は同定していない。

## 【0687】

## 参考例 272

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(16.8g)をエタノール(75ml)で希釈した。

4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(5-ヒドロキシペンチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(16.5g、44.9mmol)のエタノール溶液(50ml)を滴下した。

混合物を室温で 25 分間ついで 90 deg C で 50 分間攪拌した。

空冷後、反応混合物を、減圧下、濃縮し、水(150ml)を加え、酢酸で中和した。

混合物を酢酸エチル(300ml+100ml×3)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、5-ヒドロキシ-8-(5-ヒドロキシペンチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロビリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルを粗黄色固体として得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

一部を酢酸エチルで再結晶を行い、黄色結晶として得た。

mp70-72 deg C.

元素分析値 C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>として

Calcd:C,59.80;H,7.21;N,13.08.

Found:C,59.45;H,7.32;N,13.06.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>)enol 体及び keto 体の混合物(1:2); δ 1.26(2H,t,J=7.1Hz), 1.34(1H,t,J=7.1Hz), 1.38-1.50(2H,m), 1.58-1.73(4H,m), 2.45(2H,s), 2.55(1H,s), 3.51-3.59(2H,m), 3.65-3.74(7/3H,m), 3.78-4.03(2/3H,m), 4.23(2/3H,q,J=7.1Hz), 4.28(4/3H,q,J=7.2Hz), 4.38(4/3H,s), 8.29(2/3H,s), 8.73(1/3H,s), 11.99(2/3H,br), OH は同定していない。

## 【0688】

## 参考例 273

5-ヒドロキシ-8-(5-ヒドロキシペンチル)-2-メチル-

4.13 (2 H, q, J=7.1Hz), 4.32 (2 H, q, J=7.2Hz), 8.49 (1 H, s ), OH has notdone identification .

## [0687]

## Reference Example 272

20% sodium ethoxide ethanol solution (16.8 g ) was diluted with ethanol (75 ml ).

4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (5 -hydroxy pentyl ) amino ] - 2 -methyl -5:pyrimidine carboxylic acid ethyl ethanol solution (50 ml ) of (16.5 g, 44.9mmol ) was dripped.

mixture with room temperature 25 min 50 min was agitated next with 90 deg C.

After air cooling , under vacuum , it concentrated reaction mixture , itneutralized with acetic acid including water (150 ml ).

mixture was extracted with ethylacetate (300 ml +100ml X 3 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 5 -hydroxy -8- (5 -hydroxy pentyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl roughly as yellow solid .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

Part it did recrystallization with ethylacetate , it acquired as yellow crystal .

mp70-72deg C.

elemental analysis values

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> doing

Calcd:C, 59.80;H, 7.21;N, 13.08.

Found:C, 59.45;H, 7.32;N, 13.06.

mixture (1: 2);de 1.26 of <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) enol body or keto body (2 H, t, J=7.1Hz), 1.34 (1 H, t, J=7.1Hz ), 1.38 - 1.50 (2 H, m ), 1.58 - 1.73 (4 H, m ), 2.45 (2 H, s ), 2.55 (1 H, s ), 3.51 - 3.59(2 H, m ), 3.65 - 3.74 (7/3 H, m ), 3.78 - 4.03 (2/3 H, m ), 4.23 (2/3 H, q, J=7.1Hz ), 4.28 (4/3 H, q, J=7.2Hz ), 4.38 (4/3 H, s ), 8.29(2/3 H, s ), 8.73 (1/3 H, s ), 11.99 (2/3 H, br ), OH has not done identification .

## [0688]

## Reference Example 273

5 -hydroxy -8- (5 -hydroxy pentyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro

7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(全量)を6規定塩酸(110ml)に溶解させ、その混合物を140 deg Cで25分間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、0 deg Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和した。

混合物を炭酸水素ナトリウムで飽和にした後、酢酸エチル(300ml+100ml×3)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、8-(5-ヒドロキシペンチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(4.01g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39-1.50(2H,m), 1.54(1H,br), 1.66(2H,quintet,J=7.2Hz), 1.68(2H,quintet,J=7.6Hz), 2.54(3H,s), 2.70(2H,t,J=7.2Hz), 3.61(2H,t,J=7.1Hz), 3.68(2H,t,J=6.6Hz), 3.73(2H,t,J=7.2Hz), 8.69(1H,s).

#### 【0689】

##### 参考例 274

8-(5-ヒドロキシペンチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.52g、10.1mol)をジクロロメタン(60ml)に溶解させ、デスマーチン試薬(4.50g)を加えた。

混合物を室温で5/4時間攪拌した。

反応混合物にジクロロメタン(100ml)及び0.2Mチオ硫酸ナトリウム水溶液(75ml)を加えた。

分液し、水層をジクロロメタン(30ml×2)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣に酢酸エチル:ヘキサン=1:1を加え、不溶物を取り除いた。

濾液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製した。

さらに酢酸エチル:ヘキサン=1:1で不溶物を再除去し、濾液を減圧下、濃縮し、5-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ペントナール(1.98g)をオレンジ色オイルとして得た。

pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (total amount ) in 6 normal hydrochloric acid (110 ml ), 25 min it agitated mixture with 140 deg C.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , it neutralized with 0 deg C making use of saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution .

mixture after with sodium hydrogen carbonate making saturated , was extracted with ethylacetate (300 ml +100ml X 3 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*1:2\*ethylacetate ), 8 - (5 -hydroxy pentyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (4.01 g ) as the yellow oyl .

<sup>1</sup><sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.39 - 1.50 (2 H, m ), 1.54 (1 H, br ), 1.66 (2 H, quintet, J=7.2Hz ), 1.68 (2 H, quintet, J=7.6Hz ), 2.54 (3 H, s ), 2.70(2 H, t, J=7.2Hz ), 3.61 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.68 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.73 (2 H, t, J=7.2Hz ), 8.69 (1 H, s ).

#### 【0689】

##### Reference Example 274

8 - (5 -hydroxy pentyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on melting (2.52 g , 10.1mmol ) in dichloromethane (60 ml ), it added Dess-Martin reagent (4.50 g ).

mixture 5/4 hours was agitated with room temperature .

dichloromethane (100 ml ) and 0.2 Msodium thiosulfate aqueous solution (75 ml ) were added to reaction mixture .

separating it did, extracted water layer with dichloromethane (30 ml X 2 ).

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , insoluble matter was removed to the residue including ethylacetate :hexane =1:1.

filtrate was concentrated under vacuum , residue was refined with[shirikagerukaramukomatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ).

Furthermore it re-removed insoluble matter with ethylacetate :hexane =1:1, under vacuum ,concentrated filtrate , 5 - it acquired (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) pentanal (1.98 g ) as orange oyl .

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67-1.71(4H,m), 2.54(3H,s), 2.57(2H,t-like), 2.71(2H,t,J=7.2Hz), 3.61(2H,t,J=7.2Hz), 3.74(2H,t,J=6.2Hz), 8.70(1H,s), 9.80(1H,s).

## 【0690】

## 参考例 275

5-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ペンタナール(1.97g, 7.97mmol)を1,2-ジクロロエタン(40ml)に溶解させ、1-Boc-ピペラジン(1.63g)を加えた。

トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(3.38g)及び酢酸(0.40ml)を加えた。

混合物を室温で45分間攪拌した。

アセトン(10ml)を加え、室温で10分間攪拌した。

ジクロロメタン(200ml)を加えた。

混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液(75ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、4-[5-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ペンチル]-1-ピペラジンカルボン酸t-ブチル(2.99g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36(2H,quintet,J=7.4Hz), 1.46(9H,s), 1.57(2H,quintet,J=7.6Hz), 1.66(2H,quintet,J=7.4Hz), 2.32-2.35(1H,m), 2.37(4H,t,J=5.0Hz), 2.46(1H,t,J=5.0Hz), 2.54(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.1Hz), 3.43(4H,t,J=5.0Hz), 3.60(2H,t,J=7.1Hz), 3.71(2H,t,J=7.4Hz), 8.69(1H,s).

## 【0691】

## 参考例 276

4-[5-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ペンチル]-1-ピペラジンカルボン酸t-ブチル(2.98g, 7.14mmol), 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(4.70g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.14g)をトルエン(70ml)に混合させた。

混合物を125deg Cで25時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(350ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.67 - 1.71 ( 4 H, m ), 2.54 ( 3 H, s ), 2.57 ( 2 H, t-like ), 2.71 ( 2 H, t, J=7.2Hz ), 3.61 ( 2 H, t, J=7.2Hz ), 3.74(2 H, t, J=6.2Hz ), 8.70 ( 1 H, s ), 9.80 ( 1 H, s ).

## [0690]

## Reference Example 275

5 - 1 and 2 -dichloroethane melting (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) pentanal (1.97 g, 7.97mmol ) in (40 ml ), 1 -Boc-piperazine itadded (1.63 g ).

triacetoxy hydro sodium borate (3.38 g ) and acetic acid (0.40 ml ) was added.

mixture 45 min was agitated with room temperature .

Including acetone (10 ml ), 10 min it agitated with room temperature .

dichloromethane (200 ml ) was added.

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (75 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:3 \*ethylacetate :methanol =10:1 ), 4 - [5 - (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) pentyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (2.99 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.36 ( 2 H, quintet, J=7.4Hz ), 1.46 ( 9 H, s ), 1.57 ( 2 H, quintet, J=7.6Hz ), 1.66 ( 2 H, quintet, J=7.4Hz ), 2.32 - 2.35 ( 1 H, m ), 2.37(4 H, t, J=5.0Hz ), 2.46 ( 1 H, t, J=5.0Hz ), 2.54 ( 3 H, s ), 2.69 ( 2 H, t, J=7.1Hz ), 3.43 ( 4 H, t, J=5.0Hz ), 3.60 ( 2 H, t, J=7.1Hz ), 3.71 ( 2 H, t, J=7.4Hz ), 8.69 ( 1 H, s ).

## [0691]

## Reference Example 276

4 - [5 - (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) pentyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (2.98 g, 7.14mmol ), 3 -(3 -chlorophenoxy ) aniline (4.70 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.14 g ) was mixedto toluene (70 ml ).

mixture 25 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (350 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ), thewater (50 ml ) and you washed with saturated saline (50

I)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル:メタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1、酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、4-[5-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.86g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32-1.39(2H,m), 1.46(9H,s), 1.51-1.67(4H,m), 2.31-2.41(4H,m), 2.45(2H,t,J=5.0Hz), 2.54(3H,s), 2.63(2H,t,J=6.6Hz), 3.38(2H,t,J=7.2Hz), 3.43(4H,t,J=5.0Hz), 3.68(2H,t,J=7.4Hz), 6.47(1H,t,J=2.1Hz), 6.59(1H,ddd,J=8.0,1.8,0.9Hz), 6.76(1H,ddd,J=8.1,2.4,0.9Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.3,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.07(1H,ddd,J=8.0,2.1,1.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 7.31(1H,t,J=8.1Hz), 8.85(1H,s).

#### [0692]

#### 参考例 277

4-[3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.30g、3.34mmol)、N-[3-(3-アミノフェノキシ)フェニル]アセトアミド(2.43g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(63mg)をトルエン(35ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 34 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→3:2→1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、4-[3-[5-[[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(0.74g)を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 1.79(2H,quintet,J=7.1Hz), 2.14(3H,s), 2.31-2.44(6H,m), 2.52(3H,s), 2.63(2H,t,J=6.6Hz), 3.38-3.44(6H,m), 3.71(2H,t,J=7.1Hz), 6.43-6.44(1H,m), 6.53(1H,d,J=7.8Hz), 6.74-6.77(2H,m), 7.20-7.3

ml)。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=3:1 \*ethylacetate:methanol=20:1 \*ethylacetate:ethanol:triethylamine=100:10:1, ethylacetate \*ethylacetate:methanol=4:1), 4-[5-[5-[[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]imino]-2-methyl-6,7-dihydropyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]pentyl]-1-piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (1.86 g) as yellow oil.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.32 - 1.39 (2 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.51 - 1.67 (4 H, m), 2.31 - 2.41 (4 H, m), 2.45 (2 H, t, J=5.0Hz), 2.54 (3 H, s), 2.63 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.38 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.43 (4 H, t, J=5.0Hz), 3.68 (2 H, t, J=7.4Hz), 6.47 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.59 (1 H, ddd, J=8.0, 1.8, 0.9Hz), 6.76 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 0.9Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.3, 2.4, 0.9Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.07 (1 H, ddd, J=8.0, 2.1, 1.1Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.31 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.85 (1 H, s).

#### [0692]

#### Reference Example 277

4-[3-(2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl)propyl]-1-piperazine carboxylic acid t-butyl (1.30 g, 3.34mmol), N-[3-(3-aminophenoxy)phenyl] acetamide (2.43 g) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (63 mg) was mixed to toluene (35 ml).

mixture 34 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (200 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (30 ml), the water (30 ml) and you washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic:hexane:ethylacetate=2:1 \*3:2 \*1:1 \*1:2 \*ethylacetate), 4-[3-[5-[[3-[3-(acetylamino)phenoxy]phenyl]imino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]propyl]-1-piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (0.74 g) as yellow amorphous.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.46 (9 H, s), 1.79 (2 H, quintet, J=7.1Hz), 2.14 (3 H, s), 2.31 - 2.44 (6 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.63 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.38 - 3.44 (6 H, m), 3.71 (2 H, t, J=7.1Hz), 6.43 - 6.44 (1 H, m), 6.53 (1 H, d, J=7.8Hz), 6.74 - 6.77 (2 H, m), 7.20 - 7.3

2(4H,m), 7.74(1H,s), 8.83(1H,s).

[0693]

参考例 278

6-アミノヘキサノール(8.79g、75.0mmol)のエタノール溶液(40ml)にアクリル酸エチル(8.26g)を滴下した。

混合物を室温で 3 日間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、N-(6-ヒドロキシヘキシル)-β-アラニンエチル(18.1g)を粗淡黄色オイルとして得た。

この化合物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.35-1.57(8H,m), 2.51(2H,t,J=6.6Hz), 2.61(2H,t,J=6.9Hz), 2.87(2H,t,J=6.5Hz), 3.64(2H,t,J=6.5Hz), 4.14(2H,q,J=7.1Hz), OH 及び NH は同定していない。

[0694]

参考例 279

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(12.7g、69.7mmol)を THF(150ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(24.4ml)を加え、続いてメタノスルホニルクロリド(8.42g)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 40 分間攪拌した。

N-(6-ヒドロキシヘキシル)-β-アラニンエチル(全量)を加えた。

混合物を室温で 11 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた。

混合物を水(100ml × 2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→1:3:1-酢酸エチル)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(6-ヒドロキシヘキシル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(23.0g)を粗オレンジ色オイルとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(3H,t,J=7.1Hz), 1.36(3H,t,J=7.1Hz), 1.42-1.69(8H,m), 2.51(3

(4 H, m ), 7.74 (1 H, s ), 8.83 (1 H, s ).

[0693]

Reference Example 278

6 -amino hexanol ethyl acrylate (8.26 g ) was dripped to ethanol solution (40 ml ) of (8.79 g, 75.0mmol ).

mixture 3 -day period was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , N- (6 -hydroxy hexyl ) - the;be-alanine ethyl it acquired (18.1 g ) roughly as pale yellow oyl .

It used this compound , for following reaction furthermore withoutrefining.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.35 - 1.57 (8 H, m ), 2.51 (2 H, t, J=6.6Hz ), 2.61 (2 H, t, J=6.9Hz ), 2.87 (2 H, t, J=6.5Hz ), 3.64(2 H, t, J=6.5Hz ), 4.14 (2 H, q, J=7.1Hz ), OH or NH have not done identification .

[0694]

Reference Example 279

4 -hydroxy -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (12.7 g, 69.7mmol ) in THF (150 ml ), continuously itadded methane sulfonyl chloride (8.42 g ) with 0 deg C including triethylamine (24.4 ml ).

mixture 40 min was agitated with room temperature .

N- (6 -hydroxy hexyl ) - the;be -alanine ethyl (total amount ) was added.

mixture 11 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (100 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2\*1:3 \*ethylacetate ), 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (6 -hydroxy hexyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (23.0 g ) roughly as orange oyl .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.24 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.36 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.42 - 1.69 (8

H,s), 2.69(2H,t,J=7.1Hz), 3.40(2H,t,J=7.6Hz), 3.63(2H,td,J=6.4,4.2Hz), 3.76(2H,t,J=7.4Hz), 4.13(2H,q,J=7.1Hz), 4.32(2H,q,J=7.1Hz), 8.48(1H,s), OH は同定していない。

## 【0695】

## 参考例 280

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(22.5g)をエタノール(90ml)で希釈した。

4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(6-ヒドロキシヘキシル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(22.9g, 60.0mmol)のエタノール溶液(60ml)を滴下した。

混合物を室温で 10 分間ついで 90 deg C で 50 分間攪拌した。

空冷後、反応混合物を、減圧下、濃縮し、水(150ml)を加え、酢酸で中和した。

混合物を酢酸エチル(500ml+100ml×3)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、5-ヒドロキシ-8-(6-ヒドロキシヘキシル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルを粗黄色固体として得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

一部を酢酸エチルで再結晶を行い、黄色結晶として得た。

mp88-89 deg C.

元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>として

Calcd:C,60.88;H,7.51;N,12.53.

Found:C,60.66;H,7.61;N,12.63.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>)enol 体及び keto 体の混合物(1:2); δ 1.27(1H,t,J=7.2Hz), 1.34(2H,t,J=7.1Hz), 1.34-1.46(4H,m), 1.54(4H,br), 2.45(2H,s), 2.55(1H,s), 3.50-3.59(2H,m), 3.61-3.71(7/3H,m), 3.73-4.02(2/3H,m), 4.23(2/3H,q,J=7.1Hz), 4.28(4/3H,q,J=7.2Hz), 4.37(4/3H,s), 8.28(2/3H,s), 8.73(1/3H,s), 11.99(2/3H,br), OH は同定していない。

## 【0696】

H, m ), 2.51 ( 3 H, s ), 2.69 ( 2 H, t, J=7.1Hz ), 3.40(2 H, t, J=7.6Hz ), 3.63 ( 2 H, td, J=6.4, 4.2Hz ), 3.76 ( 2 H, t, J=7.4Hz ), 4.13 ( 2 H, q, J=7.1Hz ), 4.32 ( 2 H, q, J=7.1Hz ), 8.48 ( 1 H, s ), OH has notdone identification .

## [0695]

## Reference Example 280

20% sodium ethoxide ethanol solution (22.5 g ) was diluted with ethanol (90 ml ).

4 - [N- ( 3 -ethoxy -3- oxo propyl ) ( 6 -hydroxy hexyl ) amino ] - 2 -methyl -5 -pyrimidine carboxylic acid ethyl ethanol solution (60 ml ) of (22.9 g, 60.0mmol ) was dripped.

mixture with room temperature 10 min 50 min was agitated next with 90 deg C.

After air cooling , under vacuum , it concentrated reaction mixture , itneutralized with acetic acid including water (150 ml ).

mixture was extracted with ethylacetate (500 ml +100ml X 3 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 5 -hydroxy -8- (6 -hydroxy hexyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl roughly as yellow solid .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

Part it did recrystallization with ethylacetate , it acquired as yellow crystal .

mp88-89deg C.

elemental analysis values

C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> doing

Calcd:C, 60.88;H, 7.51;N, 12.53.

Found:C, 60.66;H, 7.61;N, 12.63.

mixture (1: 2);de 1.27 of <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) enol body or keto body (1 H, t, J=7.2Hz ), 1.34 ( 2 H, t, J=7.1Hz ), 1.34 - 1.46 ( 4 H, m ), 1.54 ( 4 H, br ), 2.45 ( 2 H, s ), 2.55 ( 1 H, s ), 3.50 - 3.59 ( 2 H, m ), 3.61 - 3.71 ( 7/3 H, m ), 3.73 - 4.02 ( 2/3 H, m ), 4.23 ( 2/3 H, q, J=7.1Hz ), 4.28 ( 4/3 H, q, J=7.2Hz ), 4.37 ( 4/3 H, s ), 8.28 ( 2/3 H, s ), 8.73 ( 1/3 H, s ), 11.99 ( 2/3 H, br ), OH has not done identification .

## [0696]

## 参考例 281

5-ヒドロキシ-8-(6-ヒドロキシヘキシル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(全量)を6規定塩酸(150ml)に溶解させ、その混合物を140 deg Cで40分間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、0 deg Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和した。

混合物を炭酸水素ナトリウムで飽和にした後、酢酸エチル(300ml+100ml×2)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、8-(6-ヒドロキシヘキシル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(8.41g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38-1.73(9H,m), 2.54(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.1Hz), 3.60(2H,t,J=7.2Hz), 3.66(2H,br), 3.71(2H,t,J=7.3Hz), 8.68(1H,s).

上記実施例と同様な方法で、以下の化合物を合成することができる。

N<sup>5</sup>-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-2,5-ジアミン；

[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-2-イル]メタノール；

4-[[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-8(5H)-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸；

2-[[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-8(5H)-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸；

4-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-8-(ピペリジン-4-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-2-イル]ブタン酸;4-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-8-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-2-イル]ブタン酸;4-[8-[[1-(2-カルボキシエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-2-イル]ブ

## Reference Example 281

5-hydroxy -8- (6 -hydroxy hexyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (total amount ) in 6 normal hydrochloric acid (150 ml ), 40 min it agitated mixture with 140 deg C.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , it neutralized with 0 deg C making use of saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution .

mixture after with sodium hydrogen carbonate making saturated , was extracted with ethylacetate (300 ml +100ml X 2 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ), 8 - (6 -hydroxy hexyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (8.41 g ) as the yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.38 - 1.73 (9 H, m ), 2.54 (3 H, s ), 2.69 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.60 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.66 (2 H, br ), 3.71(2 H, t, J=7.3Hz ), 8.68 (1 H, s ).

With above-mentioned Working Example and same method , compound below can be synthesized.

N<sup>5</sup>- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -2, 5-diamine ;

[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -2- yl ] methanol ;

4 - [[4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -8 (5 H ) -yl ] methyl ] piperidine -1- yl ] methyl ] benzoic acid ;

2 - [[4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -8 (5 H ) -yl ] methyl ] piperidine -1- yl ] methyl ] benzoic acid ;

4 - [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 8 - (piperidine -4- yl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -2- yl ] butanoic acid ;4- [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 8 - [(1 -methyl piperidine -4- yl ) methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -2- yl ] butanoic acid ;4- [8 - [[1 -(2 -carboxy ethyl ) piperidine -4- yl ] methyl ] - 5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -2- yl ] butanoic acid ;4- [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 8 - (piperidine -4- yl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -2- yl ] butanoic acid ]

タン酸;[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-8(5H)-イル]メチル]フェノキシ]酢酸;[3-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-8(5H)-イル]メチル]フェノキシ]酢酸;[2-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-8(5H)-イル]メチル]フェノキシ]酢酸;5-(3-クロロフェノキシ)-3-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-5-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン;5-(3-クロロフェノキシ)-3-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-5-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン;5-(3-クロロフェノキシ)-3-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピュリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン;5-(3-クロロフェノキシ)-3-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピュリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン;またはこれらの塩などN-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピルイミジン-5-アミン;

【0697】

#### 製剤例 1

本発明における式(I)で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する GRK 阻害剤(例、心不全治療剤など)は、例えば次のような処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分(添加物)は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

## 1. カプセル剤

|                        |          |
|------------------------|----------|
| (1) 実施例 1 2 6 で得られた化合物 | 4 0 mg   |
| (2) ラクトース              | 7 0 mg   |
| (3) 微結晶セルロース           | 9 mg     |
| (4) ステアリン酸マグネシウム       | 1 mg     |
| 1 カプセル                 | 1 2 0 mg |

- [[3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -8 (5 H ) -yl ] methyl ] phenoxy ] acetic acid ; [3 - [[5 - [[3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -8 (5 H ) -yl ] methyl ] phenoxy ] acetic acid ; [2 - [[5 - [[3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -8 (5 H ) -yl ] methyl ] phenoxy ] acetic acid ; 5 - (3 - chlorophenoxy ) - 3 - (2 -methyl -5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -5 -yl ) - 1 and 3 -benzoxazole -2 (3 H ) -on ; 5 - (3 - chlorophenoxy ) - 3 - (2 -methyl -5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -5 -yl ) - 1 and 3 -benzothiazole -2 (3 H ) -on ; 5 - (3 - chlorophenoxy ) - 3 - (2 -methyl -5,6,7,8,9-tetrahydro -5H-pill imide [4 and 5 -b ] azepine -5 -yl ) - 1 and 3 -benzoxazole -2 (3 H ) -on ; 5 - (3 - chlorophenoxy ) - 3 - (2 -methyl -6,7,8,9-tetrahydro -5H-pill imide [4 and 5 -b ] azepine -5 -yl ) - 1 and 3 -benzothiazole -2 (3 H ) -on ; or N- such as these salt [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -6,7-dihydro -5H-pyrrolo [2 and 3 -d ] pill imidine -5 -amine ;

[0697]

#### Formulation Example 1

It can produce GRKinhibitor (Such as example and heart failure therapeutic agent ) which contains compound or its salt which is displayed with Formula (I) in this invention as active ingredient , with for example next kind of formulation .

Furthermore, in formulation below as for component (additive ) other than the active ingredient , taking in Hajime item etc in drug standard or drug additive standard outside Pharmacopoeia Japonica , Pharmacopoeia Japonica can be used.

(1)、(2)と(3)および(4)の 1/2 を混和した後、顆粒化する。

これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

(1) (2) With 1/2 of (3) and (4) is done after mixing, granulation .

entirety is enclosed into gelatin capsule in this including remaining(4).

## 2. 錠剤

|                      |          |
|----------------------|----------|
| (1) 実施例 126 で得られた化合物 | 4 0 mg   |
| (2) ラクトース            | 5 8 mg   |
| (3) コーンスターーチ         | 1 8 mg   |
| (4) 微結晶セルロース         | 3. 5 mg  |
| (5) ステアリン酸マグネシウム     | 0. 5 mg  |
|                      | 1錠 120mg |

(1)、(2)、(3)、(4)の 2/3 および(5)の 1/2 を混和し後、顆粒化する。

残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

(1) (2) (3)) (4) 2/3 and 1/2 of (5) is done after mixing, the granulation .

press molding it does in tablets remaining (4) and (5) in additionto this granule .

## 3. カプセル剤

|                      |             |
|----------------------|-------------|
| (1) 実施例 153 で得られた化合物 | 4 0 mg      |
| (2) ラクトース            | 7 0 mg      |
| (3) 微結晶セルロース         | 9 mg        |
| (4) ステアリン酸マグネシウム     | 1 mg        |
|                      | 1カプセル 120mg |

(1)、(2)と(3)および(4)の 1/2 を混和した後、顆粒化する。

これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

(1) (2) With 1/2 of (3) and (4) is done after mixing, granulation .

entirety is enclosed into gelatin capsule in this including remaining(4).

#### 4. 錠剤

|                    |            |
|--------------------|------------|
| (1) 実施例153で得られた化合物 | 4.0 mg     |
| (2) ラクトース          | 5.8 mg     |
| (3) コーンスターク        | 1.8 mg     |
| (4) 微結晶セルロース       | 3.5 mg     |
| (5) ステアリン酸マグネシウム   | 0.5 mg     |
|                    | 1錠 12.0 mg |

(1)、(2)、(3)、(4)の 2/3 および(5)の 1/2 を混和した後、顆粒化する。

残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

(1) (2) (3)) (4) 2/3 and 1/2 of (5) is done after mixing, the granulation .

press molding it does in tablets remaining (4) and (5) in additionto this granule .

#### 5. カプセル剤

|                    |               |
|--------------------|---------------|
| (1) 実施例298で得られた化合物 | 4.0 mg        |
| (2) ラクトース          | 7.0 mg        |
| (3) 微結晶セルロース       | 9 mg          |
| (4) ステアリン酸マグネシウム   | 1 mg          |
|                    | 1カプセル 12.0 mg |

(1)、(2)と(3)および(4)の 1/2 を混和した後、顆粒化する。

これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

(1) (2) With 1/2 of (3) and (4) is done after mixing, granulation .

entirety is enclosed into gelatin capsule in this including remaining(4).

## 6. 錠剤

|                      |            |
|----------------------|------------|
| (1) 実施例 298 で得られた化合物 | 4.0 mg     |
| (2) ラクトース            | 5.8 mg     |
| (3) コーンスターチ          | 1.8 mg     |
| (4) 微結晶セルロース         | 3.5 mg     |
| (5) ステアリン酸マグネシウム     | 0.5 mg     |
|                      | 1錠 12.0 mg |

(1)、(2)、(3)、(4)の 2/3 および(5)の 1/2 を混和した後、顆粒化する。

残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0698】

製剤例 2

(1) 日局注射用蒸留水 50ml に実施例 175 で得られた化合物 50mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100ml とする。

この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

(2) 日局注射用蒸留水 50ml に実施例 258 で得られた化合物 50mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100ml とする。

この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

(3) 日局注射用蒸留水 50ml に実施例 356 で得られた化合物 50mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100ml とする。

この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

(4) 日局注射用蒸留水 50ml に実施例 96 で得ら

(1) (2) (3) (4) 2/3 and 1/2 of (5) is done after mixing, the granulation .

press molding it does in tablets remaining (4) and (5) in additionto this granule .

[0698]

Formulation Example 2

After melting compound 50mg which in (1) Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water 50ml is acquired with the Working Example 175, it makes 100 ml including Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water .

It filters this solution under sterilization condition , next takes at a time this solution 1ml ,under sterilization condition , is filled in injectable vial , lyophilizing does and closesairtight.

After melting compound 50mg which in (2) Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water 50ml is acquired with the Working Example 258, it makes 100 ml including Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water .

It filters this solution under sterilization condition , next takes at a time this solution 1ml ,under sterilization condition , is filled in injectable vial , lyophilizing does and closesairtight.

After melting compound 50mg which in (3) Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water 50ml is acquired with the Working Example 356, it makes 100 ml including Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water .

It filters this solution under sterilization condition , next takes at a time this solution 1ml ,under sterilization condition , is filled in injectable vial , lyophilizing does and closesairtight.

After melting compound 50mg which in (4) Pharmacopoeia

れた化合物 50mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100ml とする。

この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

#### 【0699】

##### 実験例 1

化合物の GRK 依存性リン酸化阻害作用を評価する目的で、インビトロのリン酸化アッセイを行った。

実験方法は、方法はコークら (ジャーナル・オブ・バイオロジカルケミストリー、268 卷、8256-8260 頁) の方法を一部改変して行った。

すなわち、リン酸化基質として、ウシの網膜より調製した ROS(桿体視細胞外節)内のロドプシンを用い、ヒト GRK2 としては、COS-7 細胞にヒト GRK2 遺伝子 (ペノビックら、FEBS レター、283 卷、122-126 頁) を導入することにより過剰発現させ、細胞質画分として調製したものを用い、G タンパク質  $\beta\gamma$  サブユニット(G $\beta\gamma$ )としては、ウシ脳より調製したものを用いて、5mM EDTA、5 mM MgCl<sub>2</sub>、0.3mM ATP(20  $\mu$ Ci [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]-ATP を含む)、6-12  $\mu$ g GRK2、3-6  $\mu$ g ROS、20 0nM G $\beta\gamma$  を含む 50mM トリス-塩酸緩衝液(pH, 7.5, 15  $\mu$ l)に光を照射し、室温で 10 分間インキュベーションすることにより GRK2 によるロドプシンのリン酸化反応を惹起させた。

化合物は N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解し、最終 1% DMF になるように添加した。

SDS サンプルバッファー 20  $\mu$ l を添加して反応を停止し、ソニケーターで 10 分間処理することによりサンプルを可溶化した。

10%ポリアクリリアミドゲルを用いて SDS-PAGE を行い、CBB 染色後にゲルを乾燥した。

イメージングプレートを用いてゲル中の[ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]-ATP を画像化し、リン酸化ロドプシンの定量を行った。

化合物の GRK 依存性リン酸化阻害作用は、G $\beta\gamma$  非存在下での溶媒処置を 0、200nM G $\beta\gamma$  存在下での溶媒処置を 100 としたときの阻害率で示した。

#### 【0700】

Japonica injectable distilled water 50ml is acquired with the Working Example 96, it makes 100 ml including Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water .

It filters this solution under sterilization condition , next takes at a time this solution 1ml ,under sterilization condition , is filled in injectable vial , lyophilizing does and closesairtight.

#### [0699]

##### Working Example 1

With objective which appraises GRKdependency phosphorylation inhibition of compound , phosphorylation assay of in-vitro was done.

experimental method , part altering method of coke and others (Journal of Virology (0022 - 538 X, JOVIAM ) \*\* logical chemistry , 268 volume, 8256 - 8260 page ), did the method .

overexpression doing by introducing human GRK2gene ([benobikku] And others, FEBSletter , 283 volume, 122 - 126 page ) into COS-7cell as the namely, phosphorylation substrate , making use of [rodopushin] inside ROS (Rod apparent extracellular paragraph) which is manufactured,as human GRK2 from retina of bovine , making use of those which itmanufactures from bovine brain , Gprotein <sub>be;ga</sub>subunit (G<sub>be;ga</sub>) as as cytoplasm fraction making use of those which it manufactures, 5 mM EDTA, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 0.3mM ATP (20; $\mu$ Ci [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P ] -ATP is included. ), Light was irradiated to 50 mM tris -hydrochloric acid buffer (pH , 7.5, 15; $\mu$ l ) which include 6 - 12; $\mu$ gGRK2, 3 -6; $\mu$ gROS , 200nM G<sub>be;ga</sub>, phosphorylation reaction of [rodopushin] was caused with GRK2 by 10 min incubation doing with room temperature .

It melted compound in N, N- dimethylformamide (DMF) , in order to become final 1%DMF , itadded.

Adding SDSsample buffer 20; $\mu$ l , it stopped reaction, solubilizing it did the sample by 10 min treating with sonicator .

SDS-PAGE was done making use of 10% polyacrylamide-gel electrophoresis jp11 , gel was dried after CBBstain .

[ $\gamma$ -<sup>32</sup>P ] -ATP imaging in gel was done making use of imaging plate , the quantification of phosphorylation [rodopushin] was done.

GRKdependency phosphorylation inhibition of compound , when designating solvent treatment under 200 nM G<sub>be;ga</sub> existing as 100, showed solvent treatment under the G<sub>be;ga</sub>absence with inhibition ratio .

#### [0700]

**実験結果**

表 1 に結果を示す。

これより、本発明の化合物は優れた GRK 阻害作用を示すことが明らかである。

【表 1】

**experimental result**

Result is shown in Table 1.

From this, as for compound of this invention it is clear to show GRK inhibition which is superior.

[Table 1]

| <u>化合物番号</u> | <u>濃度 (<math>\mu</math> M)</u> | <u>n</u> | <u>阻害率 (%)</u> |
|--------------|--------------------------------|----------|----------------|
| 2            | 3 0                            | 2        | > 3 0          |
| 3            | 3 0                            | 2        | > 3 0          |
| 9            | 3 0                            | 2        | > 3 0          |
| 7 0          | 3 0                            | 2        | > 3 0          |
| 7 2          | 3 0                            | 2        | > 3 0          |
| 9 5          | 3 0                            | 2        | > 3 0          |
| 1 5 3        | 3 0                            | 2        | > 3 0          |
| 2 4 8        | 3 0                            | 2        | > 3 0          |
| 2 6 8        | 3 0                            | 2        | > 3 0          |
| 2 9 8        | 3 0                            | 2        | > 3 0          |

## 【0701】

## 【発明の効果】

本発明の化合物(I)またはその塩は、優れた GRK 阻害作用を有し、心不全などの各種疾病的予防・治療に有利に用いられる。

## [0701]

## [Effects of the Invention ]

compound (I) or its salt of this invention has GRK inhibition which is superior, is used for prevention and treatment of heart failure or other various disease profitably.